

## 明細書

4-オキソキノリン化合物及びそのHIVインテグラーゼ阻害剤としての利用

## 技術分野

- 本発明は、抗HIV剤として有用な新規な4-オキソキノリン化合物又は製薬上  
5 許容されるその塩に関する。また本発明は、ある種の4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩の抗HIV剤としての新規な用途に関する。更に詳しくは、特にインテグラーゼ阻害活性により抗HIV作用を示す4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩を含む抗HIV剤に関する。

## 背景技術

- 10 レトロウイルスに属するHIV (Human Immunodeficiency Virus (type 1) : ヒト免疫不全症ウイルス) は、エイズ (AIDS : Acquired Immunodeficiency Syndrome : 後天性免疫不全症候群) の原因ウイルスである。

- HIVは、ヘルパーT細胞、マクロファージ、樹状細胞といったCD4陽性細胞  
15 群を標的とし、これら免疫担当細胞を破壊し、免疫不全症を引き起こす。

従って、エイズの治療若しくは予防のためには、生体内のHIVを根絶する或いは増殖を抑制する薬剤が有効である。

- HIVは、2分子のRNA遺伝子を殻内に有し、更にその殻を外皮蛋白質で覆っている。RNAにはウイルス特有の複数の酵素（プロテアーゼ、逆転写酵素、イン  
20 テグラーゼ）等がコードされ、殻内には翻訳された逆転写酵素及びインテグラーゼが、殻内外にはプロテアーゼが存在する。

- HIVは宿主細胞内に接触・侵入後、脱殻を起こし、細胞質内にRNAとインテグラーゼ等の複合体を放出する。該RNAからは逆転写酵素によりDNAが転写され、完全長の二本鎖DNAが生成される。該DNAは宿主細胞核内に移行し、イン  
25 テグラーゼにより宿主細胞DNAに組み込まれる。組み込まれたDNAは宿主細胞のポリメラーゼによってmRNAに変換され、該mRNAからはHIVプロテアーゼ等により、ウイルス形成に必要な種々蛋白質が合成され、最終的にウイルス粒子が形成され、出芽・遊離する。

HIVの増殖にはこれらウイルス特異的酵素が必須とされており、抗ウイルス剤

開発のターゲットとして注目され、既に、いくつかの抗HIV剤が開発されている。

例えば、逆転写酵素阻害剤として、ジドブジン、ジダノシン、ラミブジン等、プロテアーゼ阻害剤として、インジナビル、ネルフィナビル等が既に市販されている。

また、これらの薬剤を併用する多剤併用療法も用いられ、例えば、逆転写酵素阻害剤（ジドブジンとジダノシン）の2剤併用、逆転写酵素阻害剤（ジドブジンとラミブジン）とプロテアーゼ阻害剤（ネルフィナビル）との3剤併用等が臨床で用いられ、これら多剤併用療法がエイズ治療の主流となってきた（例えば、Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. August 13, 2001参照。）。

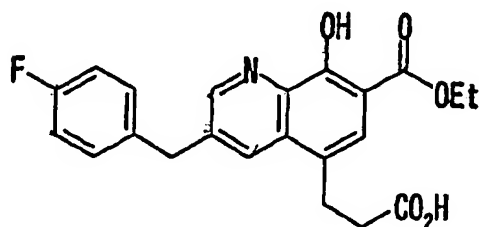
しかし、これら薬剤には肝機能障害、めまい等の中枢神経障害等の副作用が知られているものもあり、薬剤に対する耐性の獲得も問題となっている。そればかりか、多剤併用療法に対する多剤耐性を示すHIVの出現も知られている。

この様な状況下、更なる新規の薬剤の開発、特に新しいメカニズムによる抗HIV剤の開発が望まれており、レトロウイルスに特徴的なインテグラーゼがHIVの増殖に必須の酵素であることから、インテグラーゼ阻害活性を有する抗HIV剤の開発が期待されている。

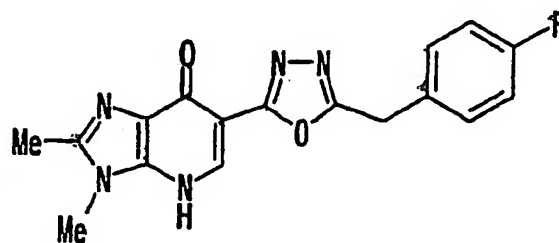
しかしながら、未だ有効なインテグラーゼ阻害剤は見出されていない。

次に本発明の抗HIV剤に比較的類似の既知化合物について述べる。

WO 02/070486 5号には、インテグラーゼ阻害活性を有する抗HIV剤として、下記化合物[A]、[B]等が記載されている（WO 02/070486 5号公報（118頁実施例I-62、203頁実施例I-152）参照。）。



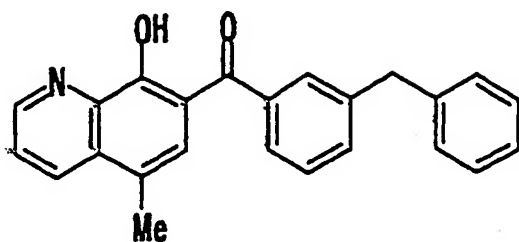
化合物[A]



化合物[B]

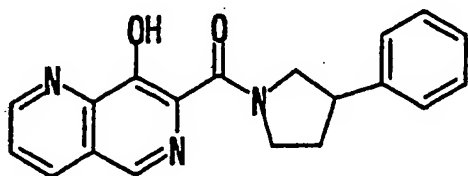
また、WO 02/36734号には、インテグラーゼ阻害活性を有する抗HIV

剤として、下記化合物 [C] 等が記載されている (WO 02 / 3 6 7 3 4 号公報 (106 頁、例 3) 参照。 )。



化合物 [C]

また、WO 02 / 5 5 0 7 9 号には、インテグラーゼ阻害活性を有する抗 HIV 剤として、下記化合物 [D] 等が記載されている (WO 02 / 0 5 5 0 7 9 号公報 (79 頁、例 1) 参照。 )。

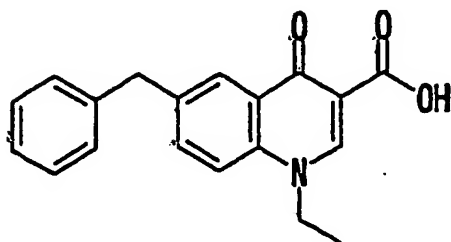


化合物 [D]

しかし、これら公報には本発明明細書中に開示の 4-オキソキノリン化合物は含まれず、それを示唆する記載も見られない。

次に、本発明の化合物に比較的類似の化合物について述べる。

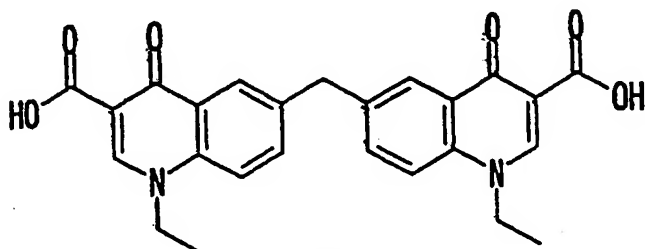
US 3, 472, 859 号には、抗バクテリア剤又は抗菌剤として、下記の化合物 [E] 等が記載されている (US 3, 472, 859 号公報 (カラム 11、10 行) 参照。 )。



化合物 [E]

また、特開昭 48-26772 号には、抗菌活性を有する化合物として、下記の

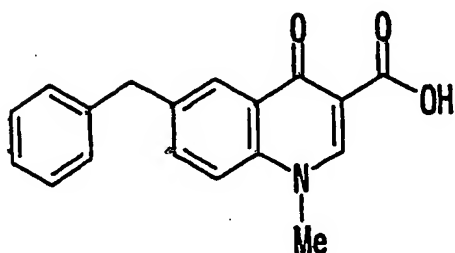
化合物[F]等が記載されている（例えば、特開昭48-26772号公報（6頁、実施例9）；九州共立大学研究報告 工学部，第14号，1990年3月，p21-32；Memoirs Kyushu Inst. Tech. (Eng.) No. 14, 1984, pp. 13-16参照。）。



化合物[F]

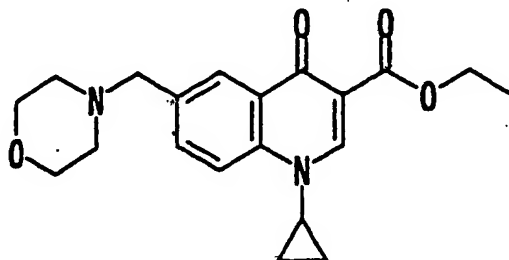
5

また、脱水素酵素阻害剤として、下記の化合物[G]等が薬理評価されている（Journal of Medicinal Chemistry, vol. 15, No. 3, p. 235-237, 1972. table 1参照。）。



化合物[G]

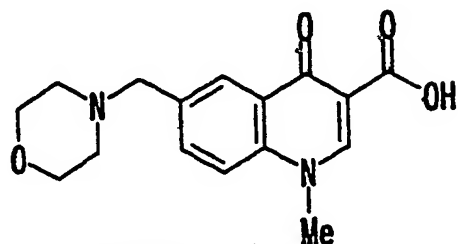
- 10 また、特表2002-534416号（特許ファミリー：WO00/40561号、US6,248,739号、EP1140850号）には、抗ウイルス活性を有する化合物の合成中間体として、下記の化合物[H]等が記載されている（特表2002-534416号公報（頁141、化60）参照。）。



化合物[H]



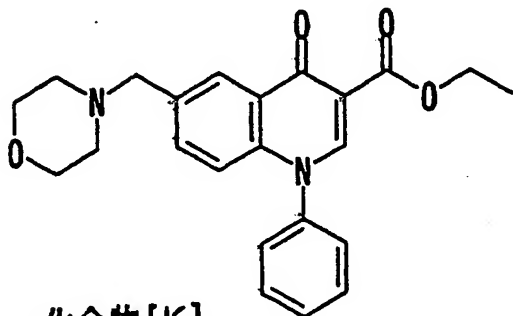
特表 2002-534417 号（特許ファミリー：WO00/40563 号、US 6, 248, 736 号、EP 1140851 号）にもまた、抗ウイルス活性を有する化合物の合成中間体として、下記の化合物 [J] 等が記載されている（特表 2002-534417 号公報（34 頁、化 18）参照。）。



化合物 [J]

5

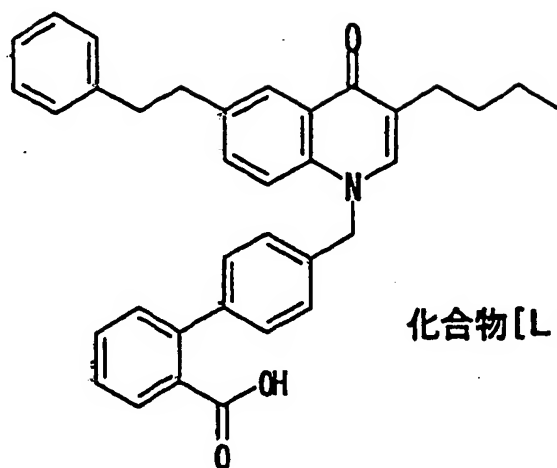
また、WO01/98275 号（特許ファミリー：US 2001/103220 号）にもまた、抗ウイルス活性を有する化合物の合成中間体として、下記の化合物 [K] 等が記載されている（WO01/98275 号公報（39 頁、29 行）参照。）。



化合物 [K]

10

また、特開平 4-360872 号（特許ファミリー：US 5, 985, 894 号、EP 498721B1 号）には、抗アンジオテンシン II 受容体に対する拮抗作用を有する化合物として、下記の化合物 [L] 等が記載されている（特開平 4-360872 号公報（64 頁、表 1）参照。）。



化合物[L]

## 発明の開示

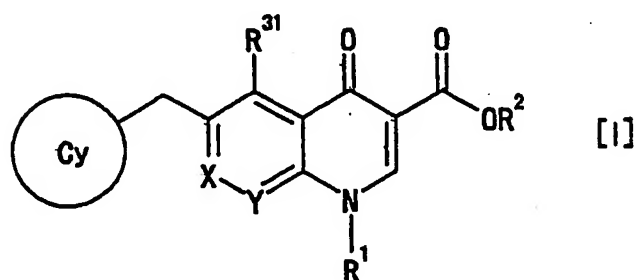
- これまでの薬理研究及び臨床結果から得られた知見より、抗HIV剤はエイズ発症の予防及び治療に有効であり、特にインテグラーゼ阻害作用を有する化合物は有効な抗HIV剤に成り得る。

従って、本発明は、抗HIV作用を有する薬剤、特にインテグラーゼ阻害作用を有する薬剤を提供することを課題とする。

本発明者らは、抗HIV作用、特にインテグラーゼ阻害作用を有する化合物を見出すべく鋭意研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

- より詳しくは下記(1)乃至(41)に示す通りである。

(1) 下記一般式[I]で表される4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなる抗HIV剤。



[式中、

- 環Cyは、

下記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良いC<sub>3-10</sub>炭素環基、又は、

下記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基

であり、

(ここで、当該複素環基は、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも一つのヘテロ原子を包含する飽和若しくは不飽和環である。)

5 グループAは、

シアノ基、フェニル基、ニトロ基、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、

ハロ  $C_{1-4}$ アルキル基、ハロ  $C_{1-4}$ アルキルオキシ基、

$-OR^{a1}$ 、 $-SR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、

$-CONR^{a1}R^{a2}$ 、 $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ 、

10  $-COR^{a3}$ 、 $-NR^{a1}COR^{a3}$ 、 $-SO_2R^{a3}$ 、 $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$ 、

$-COOR^{a1}$ 、及び、 $-NR^{a2}COOR^{a3}$

からなる群であり、

(ここで、 $R^{a1}$  及び  $R^{a2}$  は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、又は、ベンジル基を示し、 $R^{a3}$  は、 $C_{1-4}$ アルキル基を示す。)

15  $R^1$ は、

下記グループBから選ばれる置換基、又は、

ハロゲン原子及び下記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い  $C_{1-10}$ アルキル基であり、

グループBは、

20 上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い  $C_{3-10}$ 炭素環基、

上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基  
(上記定義の通り。)、

$-OR^{a4}$ 、 $-SR^{a4}$ 、 $-NR^{a4}R^{a5}$ 、

25  $-CONR^{a4}R^{a5}$ 、 $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$ 、

$-COR^{a6}$ 、 $-NR^{a4}COR^{a6}$ 、 $-SO_2R^{a6}$ 、 $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$ 、

$-COOR^{a4}$ 、及び、 $-NR^{a5}COOR^{a6}$ からなる群であり、

{ここで、 $R^{a4}$  及び  $R^{a5}$  は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い

C<sub>3-10</sub> 炭素環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基（上記定義の通り。）を示し、R<sup>a6</sup>は、C<sub>1-4</sub>アルキル基、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い C<sub>3-10</sub> 炭素環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても

5 良い複素環基（上記定義の通り。）を示す。}

R<sup>2</sup>は、水素原子又はC<sub>1-4</sub>アルキル基であり、

R<sup>31</sup>は、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、C<sub>1-4</sub>アルキルスルファニル基、ハロ C<sub>1-4</sub>アルキル基、又は、ハロ C<sub>1-4</sub>アルキルオキシ基であり、

10 Xは、C-R<sup>32</sup>又は窒素原子であり、

Yは、C-R<sup>33</sup>又は窒素原子であり、

ここで、R<sup>32</sup>及びR<sup>33</sup>は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、

上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い C<sub>3-10</sub> 炭素環基、

15

上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基（上記定義の通り。）、

ハロゲン原子及び上記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い C<sub>1-10</sub>アルキル基、

20 -OR<sup>a7</sup>、-SR<sup>a7</sup>、-NR<sup>a7</sup>R<sup>a8</sup>、

-NR<sup>a7</sup>COR<sup>a9</sup>、-COOR<sup>a10</sup>、又は、

-N=CH-NR<sup>a10</sup>R<sup>a11</sup>

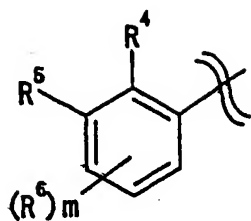
（ここで、R<sup>a7</sup>及びR<sup>a8</sup>は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、グループB、又は、ハロゲン原子及び上記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置

25

換されても良い C<sub>1-10</sub>アルキル基であり、R<sup>a9</sup>は C<sub>1-4</sub>アルキル基であり、R<sup>a10</sup>及びR<sup>a11</sup>は、それぞれ同一又は異なって、水素原子又は C<sub>1-4</sub>アルキル基である。）である。]

(2) XがC-R<sup>32</sup>であり、YがC-R<sup>33</sup>である上記(1)記載の抗HIV剤。

(3) 環Cyが、



[ここで、 $R^4$ 及び $R^6$ は、それぞれ同一又は異なって、下記グループAから選ばれる置換基であり、

ここで、グループAは、

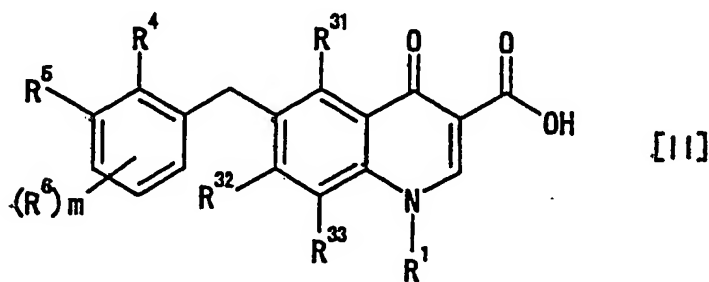
- 5 シアノ基、フェニル基、ニトロ基、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、  
ハロ  $C_{1-4}$ アルキル基、ハロ  $C_{1-4}$ アルキルオキシ基、  
-OR<sup>a1</sup>、-SR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>、  
-CONR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>、  
-COR<sup>a3</sup>、-NR<sup>a1</sup>COR<sup>a3</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a3</sup>、-NR<sup>a1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a3</sup>、  
10 -COOR<sup>a1</sup>、及び、-NR<sup>a2</sup>COOR<sup>a3</sup>  
からなる群であり、

(ここで、 $R^{a1}$ 及び $R^{a2}$ は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、又は、ベンジル基を示し、 $R^{a3}$ は、 $C_{1-4}$ アルキル基を示す。)

- 15  $R^5$ は、水素原子及びグループAから選ばれる置換基であり、ここで、 $R^4$ と $R^5$   
は、それらが置換するベンゼン環と一緒に縮合環を形成してもよく、 $m$ は0  
又は1乃至3の整数であり、 $m$ が2又は3のとき、お互いの $R^6$ は、それぞれ同一  
又は異なっているもよい。]である上記(1)記載の抗HIV剤。

(4)  $R^2$ が水素原子である上記(1)記載の抗HIV剤。

- 20 (5) 下記一般式[II]で表される4-オキソキノリン化合物又は製薬上許  
容されるその塩。



[式中、

$R^4$  及び  $R^6$  は、それぞれ同一又は異なって、下記グループ A から選ばれる置換基であり、

ここでグループ A は、

- 5 シアノ基、フェニル基、ニトロ基、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$  アルキル基、  
ハロ  $C_{1-4}$  アルキル基、ハロ  $C_{1-4}$  アルキルオキシ基、  
-OR<sup>a1</sup>、-SR<sup>a1</sup>、  
-NR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>、-CONR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>、  
-COR<sup>a3</sup>、-NR<sup>a1</sup>COR<sup>a3</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a3</sup>、-NR<sup>a1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a3</sup>、  
10 -COOR<sup>a1</sup>、及び、-NR<sup>a2</sup>COOR<sup>a3</sup>  
からなる群であり、

(ここで、 $R^{a1}$  及び  $R^{a2}$  は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、 $C_{1-4}$  アルキル基、又は、ベンジル基を示し、 $R^{a3}$  は、 $C_{1-4}$  アルキル基を示す。)

- $R^5$  は、水素原子及び上記グループ A から選ばれる置換基であり、ここで、 $R^4$  と  
15  $R^5$  は、それらが置換するベンゼン環と一緒になって縮合環を形成してもよく、  
 $m$  は 0 又は 1 乃至 3 の整数であり、 $m$  が 2 又は 3 のとき、お互いの  $R^6$  は、それぞれ同一又は異なっているもよく、

$R^1$  は、

下記グループ B から選ばれる置換基、又は、

- 20 ハロゲン原子及び下記グループ B から選ばれる 1 乃至 3 個の置換基により置換されても良い  $C_{1-10}$  アルキル基であり、

グループ B は、

上記グループ A から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基により置換されても良い  $C_{3-10}$  炭素環基、

- 25 上記グループ A から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基により置換されても良い複素環基、  
(ここで、当該複素環基は、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも一つのヘテロ原子を包含する飽和若しくは不飽和環である。)

-OR<sup>a4</sup>、-SR<sup>a4</sup>、

$-\text{NR}^{\text{a4}}\text{R}^{\text{a5}}$ 、 $-\text{CONR}^{\text{a4}}\text{R}^{\text{a5}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a4}}\text{R}^{\text{a5}}$ 、  
 $-\text{COR}^{\text{a6}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a4}}\text{COR}^{\text{a6}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a6}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a4}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{a6}}$ 、  
 $-\text{COOR}^{\text{a4}}$ 、及び、 $-\text{NR}^{\text{a5}}\text{COOR}^{\text{a6}}$ からなる群であり、

- {ここで、 $\text{R}^{\text{a4}}$  及び  $\text{R}^{\text{a5}}$  は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、 $\text{C}_{1-4}$  アルキ  
 5 ル基、上記グループ A から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基により置換されても良い  
 $\text{C}_{3-10}$  炭素環基、又は、上記グループ A から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基により置換  
 されても良い複素環基（上記定義の通り。）を示し、 $\text{R}^{\text{a6}}$  は、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル基、上  
 記グループ A から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基により置換されても良い  $\text{C}_{3-10}$  炭素  
 環基、又は、上記グループ A から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基により置換されても  
 10 良い複素環基（上記定義の通り。）を示す。}

$\text{R}^{\text{31}}$  は、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、  
 ハロゲン原子、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル基、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ基、 $\text{C}_{1-4}$  アルキルスルファニル基、  
 ハロ  $\text{C}_{1-4}$  アルキル基、又は、ハロ  $\text{C}_{1-4}$  アルキルオキシ基であり、

- $\text{R}^{\text{32}}$  及び  $\text{R}^{\text{33}}$  は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、シアノ基、ニトロ基、  
 15 ハロゲン原子、  
 上記グループ A から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基により置換されても良い  $\text{C}_{3-10}$  炭  
 素環基、  
 上記グループ A から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基により置換されても良い複素環基  
 （上記定義の通り。）、

- 20 ハロゲン原子及び上記グループ B から選ばれる 1 乃至 3 個の置換基により置換され  
 ても良い  $\text{C}_{1-10}$  アルキル基、  
 $-\text{OR}^{\text{a7}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{a7}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a7}}\text{R}^{\text{a8}}$ 、  
 $-\text{NR}^{\text{a7}}\text{COR}^{\text{a9}}$ 、 $-\text{COOR}^{\text{a10}}$ 、又は、  
 $-\text{N}=\text{CH}-\text{NR}^{\text{a10}}\text{R}^{\text{a11}}$

- 25 （ここで、 $\text{R}^{\text{a7}}$  及び  $\text{R}^{\text{a8}}$  は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、グループ B、  
 又は、ハロゲン原子及び上記グループ B から選ばれる 1 乃至 3 個の置換基により置  
 換されても良い  $\text{C}_{1-10}$  アルキル基であり、 $\text{R}^{\text{a9}}$  は  $\text{C}_{1-4}$  アルキル基であり、 $\text{R}^{\text{a10}}$  及び  $\text{R}^{\text{a11}}$   
 は、それぞれ同一又は異なって、水素原子又は  $\text{C}_{1-4}$  アルキル基である。）であ  
 る。]

(6)  $R^{31}$  が、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、又は、 $C_{1-4}$  アルコキシ基である上記 (5) 記載の 4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

(7)  $R^{31}$  が、水素原子である上記 (6) 記載の 4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

5 (8)  $R^{32}$  及び  $R^{33}$  が、それぞれ同一又は異なって、

水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、

下記グループ A から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基により置換されても良い複素環基、

(ここで、当該複素環基は、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも一つのヘテロ原子を包含する飽和若しくは不飽和環である。)

ここでグループ A は、

シアノ基、フェニル基、ニトロ基、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$  アルキル基、

ハロ  $C_{1-4}$  アルキル基、ハロ  $C_{1-4}$  アルキルオキシ基、

$-OR^{a1}$ 、 $-SR^{a1}$ 、

15  $-NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-CONR^{a1}R^{a2}$ 、 $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ 、

$-COR^{a3}$ 、 $-NR^{a1}COR^{a3}$ 、 $-SO_2R^{a3}$ 、 $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$ 、

$-COOR^{a1}$ 、及び、 $-NR^{a2}COOR^{a3}$

からなる群であり、

(ここで、 $R^{a1}$  及び  $R^{a2}$  は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、 $C_{1-4}$  アルキル基、又は、ベンジル基を示し、 $R^{a3}$  は、 $C_{1-4}$  アルキル基を示す。)

ハロゲン原子及び下記グループ B から選ばれる 1 乃至 3 個の置換基により置換されても良い  $C_{1-10}$  アルキル基、

ここでグループ B は、

上記グループ A から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基により置換されても良い  $C_{3-10}$  炭

25 素環基、

上記グループ A から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基により置換されても良い複素環基

(上記定義の通り。)、

$-OR^{a4}$ 、 $-SR^{a4}$ 、

$-NR^{a4}R^{a5}$ 、 $-CONR^{a4}R^{a5}$ 、 $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$ 、



—COR<sup>a6</sup>、—NR<sup>a4</sup>COR<sup>a6</sup>、—SO<sub>2</sub>R<sup>a6</sup>、—NR<sup>a4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a6</sup>、  
—COOR<sup>a4</sup>、及び、—NR<sup>a5</sup>COOR<sup>a6</sup>からなる群であり、

{ここで、R<sup>a4</sup> 及び R<sup>a5</sup> は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、C<sub>1-4</sub> アルキル基、上記グループ A から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基により置換されても良い

- 5 C<sub>3-10</sub> 炭素環基、又は、上記グループ A から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基により置換されても良い複素環基（上記定義の通り。）を示し、R<sup>a6</sup> は、C<sub>1-4</sub> アルキル基、上記グループ A から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基により置換されても良い C<sub>3-10</sub> 炭素環基、又は、上記グループ A から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基により置換されても良い複素環基（上記定義の通り。）を示す。}

- 10 —OR<sup>a7</sup>、—SR<sup>a7</sup>、—NR<sup>a7</sup>R<sup>a8</sup>、—NR<sup>a7</sup>COR<sup>a9</sup>、—COOR<sup>a10</sup>、又は、—N=CH—NR<sup>a10</sup>R<sup>a11</sup>

（ここで、R<sup>a7</sup> 及び R<sup>a8</sup> は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、グループ B、又は、ハロゲン原子及び上記グループ B から選ばれる 1 乃至 3 個の置換基により置換されても良い C<sub>1-10</sub> アルキル基であり、R<sup>a9</sup> は C<sub>1-4</sub> アルキル基であり、R<sup>a10</sup> 及び R<sup>a11</sup> は、それぞれ同一又は異なって、水素原子又は C<sub>1-4</sub> アルキル基である。）である

- 15 上記（5）記載の 4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

（9） R<sup>32</sup> が、

水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、

ハロゲン原子及び下記グループ B から選ばれる 1 乃至 3 個の置換基により置換され

- 20 ても良い C<sub>1-10</sub> アルキル基、

ここでグループ B は、

上記グループ A から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基により置換されても良い C<sub>3-10</sub> 炭素環基、

上記グループ A から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基により置換されても良い複素環基

- 25 （ここで、当該複素環基は、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも一つのヘテロ原子を包含する飽和若しくは不飽和環である。）

—OR<sup>a4</sup>、—SR<sup>a4</sup>、

—NR<sup>a4</sup>R<sup>a5</sup>、—CONR<sup>a4</sup>R<sup>a5</sup>、—SO<sub>2</sub>NR<sup>a4</sup>R<sup>a5</sup>、

$-\text{COR}^{\text{a6}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a4}}\text{COR}^{\text{a6}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a6}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a4}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{a6}}$ 、  
 $-\text{COOR}^{\text{a4}}$ 、及び、 $-\text{NR}^{\text{a5}}\text{COOR}^{\text{a6}}$ からなる群であり、

{ここで、 $\text{R}^{\text{a4}}$  及び  $\text{R}^{\text{a5}}$  は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル基、上記グループ A から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基により置換されても良い  
 5  $\text{C}_{3-10}$  炭素環基、又は、上記グループ A から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基により置換されても良い複素環基（上記定義の通り。）を示し、 $\text{R}^{\text{a6}}$  は、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル基、上記グループ A から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基により置換されても良い  $\text{C}_{3-10}$  炭素環基、又は、上記グループ A から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基により置換されても良い複素環基（上記定義の通り。）を示す。}

- 10  $-\text{OR}^{\text{a7}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{a7}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a7}}\text{R}^{\text{a8}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a7}}\text{COR}^{\text{a9}}$  及び  $-\text{COOR}^{\text{a10}}$ （ここで、 $\text{R}^{\text{a7}}$  及び  $\text{R}^{\text{a8}}$  は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、グループ B、又は、ハロゲン原子及び上記グループ B から選ばれる 1 乃至 3 個の置換基により置換されても良い  $\text{C}_{1-10}$  アルキル基であり、 $\text{R}^{\text{a9}}$  は  $\text{C}_{1-4}$  アルキル基であり、 $\text{R}^{\text{a10}}$  は水素原子又は  $\text{C}_{1-4}$  アルキル基である。）である上記（5）記載の 4-オキソキノリン化合物又は製薬  
 15 上許容されるその塩。

（10）  $\text{R}^{\text{32}}$  が、水素原子、 $-\text{OR}^{\text{a7}}$  又は  $-\text{NR}^{\text{a7}}\text{R}^{\text{a8}}$ （ここで、 $\text{R}^{\text{a7}}$  及び  $\text{R}^{\text{a8}}$  は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、グループ B、又は、ハロゲン原子及び上記グループ B から選ばれる 1 乃至 3 個の置換基により置換されても良い  $\text{C}_{1-10}$  アルキル基である。）である上記（9）記載の 4-オキソキノリン化合物又は製薬上  
 20 許容されるその塩。

（11）  $\text{R}^{\text{33}}$  が、

水素原子、

ハロゲン原子及び下記グループ B から選ばれる 1 乃至 3 個の置換基により置換されても良い  $\text{C}_{1-10}$  アルキル基、

- 25 ここでグループ B は、

上記グループ A から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基により置換されても良い  $\text{C}_{3-10}$  炭素環基、

上記グループ A から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基により置換されても良い複素環基（ここで、当該複素環基は、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子か

ら選ばれる少なくとも一つのヘテロ原子を包含する飽和若しくは不飽和環である。)、

—OR<sup>a4</sup>、—SR<sup>a4</sup>、

—NR<sup>a4</sup>R<sup>a5</sup>、—CONR<sup>a4</sup>R<sup>a5</sup>、—SO<sub>2</sub>NR<sup>a4</sup>R<sup>a5</sup>、

5 —COR<sup>a6</sup>、—NR<sup>a4</sup>COR<sup>a6</sup>、—SO<sub>2</sub>R<sup>a6</sup>、—NR<sup>a4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a6</sup>、

—COOR<sup>a4</sup>、及び、—NR<sup>a5</sup>COOR<sup>a6</sup>からなる群であり、

{ここで、R<sup>a4</sup> 及びR<sup>a5</sup> は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、C<sub>1-4</sub> アルキル基、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良いC<sub>3-10</sub> 炭素環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基（上記定義の通り。）を示し、R<sup>a6</sup> は、C<sub>1-4</sub> アルキル基、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良いC<sub>3-10</sub> 炭素環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基（上記定義の通り。）を示す。}

15 —OR<sup>a7</sup>、又は、—NR<sup>a7</sup>R<sup>a8</sup>（ここで、R<sup>a7</sup> 及びR<sup>a8</sup> は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、グループB、又は、ハロゲン原子及び上記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良いC<sub>1-10</sub> アルキル基である。）である上記（8）記載の4-オキシキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

（12） R<sup>a3</sup> が、水素原子、—OR<sup>a7</sup> 又は—NR<sup>a7</sup>R<sup>a8</sup>（ここで、R<sup>a7</sup> 及びR<sup>a8</sup> は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、グループB、又は、ハロゲン原子及び上記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良いC<sub>1-10</sub> アルキル基である。）である上記（11）記載の4-オキシキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

（13） R<sup>a7</sup> 及びR<sup>a8</sup> が、それぞれ同一又は異なって、ハロゲン原子及び下記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良いC<sub>1-10</sub> アルキル基 [ここでグループBは、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良いC<sub>3-10</sub> 炭素環基、

上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基（ここで、当該複素環基は、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子か

ら選ばれる少なくとも一つのヘテロ原子を包含する飽和若しくは不飽和環である。)、

—OR<sup>a4</sup>、—SR<sup>a4</sup>、

—NR<sup>a4</sup>R<sup>a5</sup>、—CONR<sup>a4</sup>R<sup>a5</sup>、—SO<sub>2</sub>NR<sup>a4</sup>R<sup>a5</sup>、

5 —COR<sup>a6</sup>、—NR<sup>a4</sup>COR<sup>a6</sup>、—SO<sub>2</sub>R<sup>a6</sup>、—NR<sup>a4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a6</sup>、

—COOR<sup>a4</sup>、及び、—NR<sup>a5</sup>COOR<sup>a6</sup>からなる群であり、

{ここで、R<sup>a4</sup> 及びR<sup>a5</sup> は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、C<sub>1-4</sub> アルキル基、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良いC<sub>3-10</sub> 炭素環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基(上記定義の通り。)を示し、R<sup>a6</sup> は、C<sub>1-4</sub> アルキル基、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良いC<sub>3-10</sub> 炭素環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基(上記定義の通り。)を示す。} ] である上記(8)乃至(12)記載の4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

15 (14) R<sup>4</sup> 及びR<sup>5</sup> が、

それぞれ同一又は異なって、シアノ基、フェニル基、ニトロ基、ハロゲン原子、C<sub>1-4</sub> アルキル基、ハロ C<sub>1-4</sub> アルキル基、ハロ C<sub>1-4</sub> アルキルオキシ基、—OR<sup>a1</sup>、—SR<sup>a1</sup>、—NR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>、—CONR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>、—SO<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>、—NR<sup>a1</sup>COR<sup>a3</sup>、—SO<sub>2</sub>R<sup>a3</sup>、—NR<sup>a2</sup>COOR<sup>a3</sup>、及び、—COOR<sup>a1</sup> (ここで、R<sup>a1</sup> 及びR<sup>a2</sup> は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、C<sub>1-4</sub> アルキル基、又は、ベンジル基を示し、R<sup>a3</sup> は、C<sub>1-4</sub> アルキル基を示す。) からなる群から選ばれる置換基である上記(5)記載の4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

(15) R<sup>4</sup> が、

フェニル基、ハロゲン原子、C<sub>1-4</sub> アルキル基、ハロ C<sub>1-4</sub> アルキルオキシ基、—OR<sup>a1</sup>、—NR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>、—CONR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>、—SO<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>、—NR<sup>a1</sup>COR<sup>a3</sup>、—SO<sub>2</sub>R<sup>a3</sup>、—NR<sup>a1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a3</sup>、又は、—COOR<sup>a1</sup> (ここで、R<sup>a1</sup> 及びR<sup>a2</sup> は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、C<sub>1-4</sub> アルキル基、又は、ベンジル基を示し、R<sup>a3</sup> は、C<sub>1-4</sub> アルキル基を示す。) である上記(14)記載の4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

(16)  $R^4$  が、ハロゲン原子である上記 (15) 記載の 4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

(17)  $R^5$  が、

5 水素原子、シアノ基、フェニル基、ニトロ基、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$  アルキル基、ハロ  $C_{1-4}$  アルキル基、 $-OR^{a1}$ 、 $-SR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-CONR^{a1}R^{a2}$ 、 $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ 、及び、 $-NR^{a1}COR^{a3}$  (ここで、 $R^{a1}$  及び  $R^{a2}$  は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、 $C_{1-4}$  アルキル基、又は、ベンジル基を示し、 $R^{a3}$  は、 $C_{1-4}$  アルキル基を示す。) からなる群から選ばれる置換基である上記 (5) 記載の 4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

10 (18)  $R^6$  が、ハロゲン原子である上記 (5) 記載の 4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

(19)  $m$  が 0 又は 1 である上記 (5) 記載の 4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

(20)  $R^1$  が、

15 下記グループ A から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基により置換されても良い  $C_{3-10}$  炭素環基、

ここでグループ A は、

シアノ基、フェニル基、ニトロ基、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$  アルキル基、

ハロ  $C_{1-4}$  アルキル基、ハロ  $C_{1-4}$  アルキルオキシ基、

20  $-OR^{a1}$ 、 $-SR^{a1}$ 、

$-NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-CONR^{a1}R^{a2}$ 、 $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ 、

$-COR^{a3}$ 、 $-NR^{a1}COR^{a3}$ 、 $-SO_2R^{a3}$ 、 $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$ 、

$-COOR^{a1}$ 、及び、 $-NR^{a2}COOR^{a3}$

からなる群であり、

25 (ここで、 $R^{a1}$  及び  $R^{a2}$  は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、 $C_{1-4}$  アルキル基、又は、ベンジル基を示し、 $R^{a3}$  は、 $C_{1-4}$  アルキル基を示す。)

$-NR^{a4}R^{a5}$ 、 $-NR^{a4}COR^{a6}$ 、 $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$ 、及び、 $-NR^{a5}COOR^{a6}$  {こ

こで、 $R^{a4}$  及び  $R^{a5}$  は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、 $C_{1-4}$  アルキル基、

上記グループ A から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基により置換されても良い  $C_{3-10}$  炭

素環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基（ここで、当該複素環基は、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも一つのヘテロ原子を包含する飽和若しくは不飽和環である。）を示し、 $R^{a6}$  は、 $C_{1-4}$  アルキル基、上記グループAから選ばれる

- 5 1乃至5個の置換基により置換されても良い  $C_{3-10}$  炭素環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基（上記定義の通り。）を示す。} から選ばれる置換基であるか、又は

ハロゲン原子及びグループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い  $C_{1-10}$  アルキル基 [ここで、グループBが、

- 10 上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い  $C_{3-10}$  炭素環基、

上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基（上記定義の通り。）、

- 15  $-OR^{a4}$ 、 $-SR^{a4}$ 、 $-NR^{a4}R^{a5}$ 、 $-CONR^{a4}R^{a5}$ 、 $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$ 、 $-COR^{a6}$ 、 $-NR^{a4}COR^{a6}$ 、 $-SO_2R^{a6}$ 、 $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$ 、 $-COOR^{a4}$ 、及び、 $-NR^{a5}COOR^{a6}$ （ここで、 $R^{a4}$ 、 $R^{a5}$  及び  $R^{a6}$  及びグループAは、上記定義の通り。）からなる群から選ばれる置換基である。]である上記（5）記載の4-オキシキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

- 20 (21)  $R^1$  が、ハロゲン原子及びグループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い  $C_{1-10}$  アルキル基 [ここで、グループBは、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い  $C_{3-10}$  炭素環基、

上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基、

- 25 （ここで、当該複素環基は、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも一つのヘテロ原子を包含する飽和若しくは不飽和環である。）

$-OR^{a4}$ 、 $-SR^{a4}$ 、

$-NR^{a4}R^{a5}$ 、 $-CONR^{a4}R^{a5}$ 、 $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$ 、

$-COR^{a6}$ 、 $-NR^{a4}COR^{a6}$ 、 $-SO_2R^{a6}$ 、 $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$ 、

—COOR<sup>a4</sup>、及び、—NR<sup>a5</sup>COOR<sup>a6</sup>からなる群であり、

{ここで、R<sup>a4</sup> 及びR<sup>a5</sup> は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、C<sub>1-4</sub> アルキル基、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い C<sub>3-10</sub> 炭素環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基（上記定義の通り。）を示し、R<sup>a6</sup> は、C<sub>1-4</sub> アルキル基、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い C<sub>3-10</sub> 炭素環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基（上記定義の通り。）を示す。} ] である上記（20）記載の4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

- 10 (22) 6-(2, 3-ジクロロベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例1-1）、  
6-(2, 3-ジクロロベンジル)-8-フルオロ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例1-2）、  
6-(2, 3-ジクロロベンジル)-1-(2-メタンスルホニルアミノエチル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例1-3）、  
15 6-(2, 3-ジクロロベンジル)-1-(2-イミダゾール-1-イルエチル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例1-4）、  
6-(2, 3-ジクロロベンジル)-1-ジメチルカルバモイルメチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例1-5）、  
20 6-(2, 3-ジクロロベンジル)-1-メチルカルバモイルメチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例1-6）、  
1-カルバモイルメチル-6-(2, 3-ジクロロベンジル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例1-7）、  
6-(2, 3-ジクロロベンジル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例1-8）、  
25 6-(2, 3-ジクロロベンジル)-4-オキソ-1-スルファモイルメチル-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例1-9）、  
1-(2-カルボキシエチル)-4-オキソ-6-(2, 3-ジクロロベンジル)-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例1-10）、

- 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 6-ナフタレン-1-イルメチル-4-オキソ-  
1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 1-11)、  
6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 4-オキソ-  
-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル (実施例 1-1  
5 2)、  
1 - (2-カルバモイルエチル) - 6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 4-オキ  
ソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 1-13)、  
6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 4-オキソ-1 - (2-オキソプロピル) -  
1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 1-14)、  
10 1-ベンジル-6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒド  
ロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 1-15)、  
6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 4-オキソ-1-フェネチル-1, 4-ジヒ  
ドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 1-16)、  
6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 1 - (3-フェニルプロピル) - 4-オキソ  
15 -1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 1-17)、  
6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 1-イソブチル-4-オキソ-1, 4-ジヒ  
ドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 1-18)、  
6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 1 - (4-フェニルブチル) - 4-オキソ-  
1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 1-19)、  
20 1-ビフェニル-2-イルメチル-6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 4-オキ  
ソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 1-20)、  
6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 1 - (4-ヒドロキシブチル) - 4-オキソ  
-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 1-21)、  
1-ベンゾ [b] チオフェン-2-イルメチル-6 - (2, 3-ジクロロベンジ  
25 ル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 1-2  
2)、  
6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 1 - (3, 4-ジクロロベンジル) - 4-オ  
キソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 1-23)、  
6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 1 - (2-ジメチルアミノエチル) - 4-オ



- キソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例1-24)、  
6-(2, 3-ジクロロベンジル)-1-(3-ヒドロキシプロピル)-4-オキ  
ソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例1-25)、  
6-(2, 3-ジクロロベンジル)-1-(2-メトキシエチル)-4-オキ  
5 1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例1-26)、  
6-(2, 3-ジクロロベンジル)-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-  
4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例1-27)、  
1-カルボキシメチル-6-(2, 3-ジクロロベンジル)-4-オキソ-1, 4-  
ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例1-28)、  
10 6-(2, 3-ジクロロベンジル)-1-[2-(4-メチルチアゾール-5-イ  
ル)エチル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例  
1-29)、  
6-(2, 3-ジクロロベンジル)-1-(2-ヒドロキシプロピル)-4-オキ  
ソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例1-30)、  
15 6-(2, 3-ジクロロベンジル)-1-(2-メチルスルファニルエチル)-4-  
オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例1-32)、  
6-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-  
オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例1-33)、  
6-(2, 3-ジクロロベンジル)-1-(5-ヒドロキシペンチル)-4-オキ  
20 ソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例1-34)、  
6-(2, 3-ジクロロベンジル)-1-(2-モルフォリン-4-イルエチル)-  
4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例1-35)、  
6-(2, 3-ジクロロベンジル)-1-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ  
キノリン-3-カルボン酸 (実施例1-36)、  
25 6-(2, 3-ジクロロベンジル)-1-エチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ  
キノリン-3-カルボン酸 (実施例1-37)、  
6-(2, 3-ジクロロベンジル)-4-オキソ-1-プロピル-1, 4-ジヒドロ  
キノリン-3-カルボン酸 (実施例1-38)、  
1-ブチル-6-(2, 3-ジクロロベンジル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ

キノリン-3-カルボン酸（実施例1-39）、

1-シクロペンチルメチル-6-(2, 3-ジクロロベンジル)-4-オキソ-1,  
4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例1-40）、

6-(2, 3-ジクロロベンジル)-1-(2-メタンスルホニルエチル)-4-  
5 オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例1-41）、

1-シクロヘキシルメチル-6-(2, 3-ジクロロベンジル)-4-オキソ-1,  
4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例1-42）、

6-(2, 3-ジクロロベンジル)-1-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチ  
ル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例1-4

10 3）、

6-(2, 3-ジクロロベンジル)-1-(2-フルオロエチル)-4-オキソ-  
1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例1-44）、

6-(2, 3-ジクロロベンジル)-4-オキソ-1-(2-ピリジン-2-イル  
エチル)-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例1-45）、

15 1-(2-アミノエチル)-6-(2, 3-ジクロロベンジル)-4-オキソ-1,  
4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例1-46）、

6-(2, 3-ジクロロベンジル)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピ  
ル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例1-4  
7）、

20 1-(2-アセチルアミノエチル)-6-(2, 3-ジクロロベンジル)-4-オ  
キソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例1-48）、

6-(2, 3-ジクロロベンジル)-1-(2-エトキシカルボニルアミノエチ  
ル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例1-4  
9）、

25 6-(2, 3-ジフルオロベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキ  
ソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例1-50）、

6-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-  
オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例1-51）、

6-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-1-フェネチル-1, 4-ジヒドロキ

ノリン-3-カルボン酸（実施例1-65）、

6-(2-クロロ-3-フルオロベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例1-66）、

5 6-(2,3-ジクロロベンジル)-1-メチルスルファニルメチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例1-68）、

6-(2,3-ジクロロベンジル)-1-メタンシルホニルメチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例1-69）、

1-tert-ブチルスルファモイルメチル-6-(2,3-ジクロロベンジル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例1-70）、

10 6-(2,3-ジクロロベンジル)-1-メチルスルファモイルメチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例1-71）、

6-(2,3-ジクロロベンジル)-1-ジメチルスルファモイルメチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例1-72）、

6-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例1-73）、

6-(2,3-ジクロロベンジル)-1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例1-74）、

20 6-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-1-スルファモイルメチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例1-75）、

6-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-1-メチルスルファモイルメチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例1-76）、

6-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-1-ジメチルスルファモイルメチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例1-77）、

25 6-(2-クロロ-3-メチルベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例1-79）、

6-(2-ブロモベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例1-80）、

6-(2-クロロ-3-メトキシベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-

- ーオキソー1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例1-82)、  
1-(2-ヒドロキシエチル)-6-(2-メタンスルホニルベンジル)-4-オ  
キソー1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例1-85)、  
6-ビフェニル-2-イルメチル-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソー  
5 1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例1-86)、  
6-(2-クロロベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソー1,  
4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例1-87)、  
6-(2-クロロ-5-メチルスルファニルベンジル)-1-(2-ヒドロキシエ  
チル)-4-オキソー1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例1-9  
10 2)、  
1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソー6-(2-トリフルオロメチルオキ  
シベンジル)-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例1-93)、  
6-(2-クロロ-5-メチルベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-  
オキソー1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例1-97)、  
15 6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-  
ーオキソー1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例1-99)、  
6-(3-クロロ-2, 6-ジフルオロベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチ  
ル)-4-オキソー1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例1-10  
0)、  
20 6-(2, 3-ジクロロベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-7-メトキ  
シ-4-オキソー1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例1-10  
1)、  
1-シクロプロピル-6-(2, 3-ジクロロベンジル)-4-オキソー1, 4-  
ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例1-102)、  
25 1-アミノ-6-(2, 3-ジクロロベンジル)-4-オキソー1, 4-ジヒドロ  
キノリン-3-カルボン酸 (実施例2-1)、  
6-(2, 3-ジクロロベンジル)-1-メトキシカルボニルアミノ-4-オキシ  
ー1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例2-2)、  
1-アセチルアミノ-6-(2, 3-ジクロロベンジル)-4-オキソー1, 4-

ジヒドロキノリン-3-カルボン酸〔実施例2-3〕、

6-(2,3-ジクロロベンジル)-1-メタンスルホニルアミノ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸〔実施例2-4〕、

5 6-(2,3-ジクロロベンジル)-1-(N-メタンスルホニル-N-メチルアミノ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸〔実施例2-5〕、

6-(2,3-ジクロロベンジル)-1-ジメチルアミノ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸〔実施例2-6〕、

10 6-(2,3-ジクロロベンジル)-1-メチルアミノ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸〔実施例2-7〕、

6-(2,3-ジクロロベンジル)-1-エチルアミノ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸〔実施例2-8〕、

6-(2,3-ジクロロベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-5-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸〔実施例3-1〕、

15 6-(3-クロロ-2-メチルベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸〔実施例3-2〕、

6-(3-クロロ-2-メトキシベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸〔実施例3-3〕、

20 6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸〔実施例3-4〕、

6-(2,3-ジクロロベンジル)-5-ヒドロキシ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸〔実施例3-5〕、

25 6-(2,3-ジクロロベンジル)-7-ヒドロキシ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸〔実施例3-6〕、

1-(2-ヒドロキシエチル)-6-(2-メチルアミノベンジル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸〔実施例3-7〕、

6-(2-ジメチルアミノベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸〔実施例3-8〕、

6- (2, 3-ジクロロベンジル) - 4-オキソ-1-フェニル-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-9)、

6- (2, 3-ジクロロベンジル) - 1- [2-ヒドロキシ-1- (ヒドロキシメチル) エチル] - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-10)、

1-シクロブチル-6- (2, 3-ジクロロベンジル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-12)、

1-シクロペンチル-6- (2, 3-ジクロロベンジル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-13)、

10 6- (2, 3-ジクロロベンジル) - 1- (2-ヒドロキシエチル) - 8-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-14)、

6- (2-ジメチルスルファモイルベンジル) - 1- (2-ヒドロキシエチル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-16)、

15 6- (3-クロロ-2, 4-ジフルオロベンジル) - 1- (2-ヒドロキシエチル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-17)、

6- (2-カルボキシベンジル) - 1- (2-ヒドロキシエチル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-18)、

20 1- (2-ヒドロキシエチル) - 6- (2-メチルスルファモイルベンジル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-19)、

6- (2, 3-ジクロロベンジル) - 7-エトキシ-1- (2-ヒドロキシエチル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-20)、

25 7-クロロ-6- (2, 3-ジクロロベンジル) - 1- (2-ヒドロキシエチル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-21)、

6- (2, 3-ジクロロベンジル) - 1- (2-ヒドロキシエチル) - 4-オキソ-7-トリフルオロメチル-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-22)、

(S) - 6- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1- (2-ヒドロキシ-1

ーメチルエチル)ー4ーオキソー1, 4ージヒドロキノリンー3ーカルボン酸 (実施例3ー23)、

(R)ー6ー(3ークロロー2ーフルオロベンジル)ー1ー(2ーヒドロキシー1ーメチルエチル)ー4ーオキソー1, 4ージヒドロキノリンー3ーカルボン酸 (実施例3ー24)、

6ー(3ークロロー2ーフルオロベンジル)ー1ー(2ーヒドロキシエチル)ー4ーオキソー8ートリフルオロメチルー1, 4ージヒドロキノリンー3ーカルボン酸 (実施例3ー25)、

6ー(3ークロロー2ーフルオロベンジル)ー1ー[2ーヒドロキシー1ー(ヒドロキシメチル)エチル]ー4ーオキソー1, 4ージヒドロキノリンー3ーカルボン酸 (実施例3ー26)、

7ーシアノー6ー(2, 3ージクロロベンジル)ー1ー(2ーヒドロキシエチル)ー4ーオキソー1, 4ージヒドロキノリンー3ーカルボン酸 (実施例3ー27)、

6ー(2ーエチルメチルアミノベンジル)ー1ー(2ーヒドロキシエチル)ー4ーオキソー1, 4ージヒドロキノリンー3ーカルボン酸 (実施例3ー28)、

6ー[2ー(NーメチルーNープロピルアミノ)ベンジル]ー1ー(2ーヒドロキシエチル)ー4ーオキソー1, 4ージヒドロキノリンー3ーカルボン酸 (実施例3ー29)、

6ー[2ー(NーベンジルーNーメチルアミノ)ベンジル]ー1ー(2ーヒドロキシエチル)ー4ーオキソー1, 4ージヒドロキノリンー3ーカルボン酸 (実施例3ー30)、

6ー[2ー(NーメタンスルホニルーNーメチルアミノ)ベンジル]ー1ー(2ーヒドロキシエチル)ー4ーオキソー1, 4ージヒドロキノリンー3ーカルボン酸 (実施例3ー31)、

6ー[2ー(NーイソプロピルーNーメチルアミノ)ベンジル]ー1ー(2ーヒドロキシエチル)ー4ーオキソー1, 4ージヒドロキノリンー3ーカルボン酸 (実施例3ー32)、

1ーtertーブチルー6ー(3ークロロー2ーフルオロベンジル)ー4ーオキソー1, 4ージヒドロキノリンー3ーカルボン酸 (実施例3ー33)、

- 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 8-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-34)、
- 5 8-アミノ-6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-35)、
- 7-カルボキシ-6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-36)、
- 10 6 - (3-クロロ-2, 6-ジフルオロベンジル) - 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 8-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-37)、
- 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 8-ジメチルアミノ-1 - (2-ヒドロキシエチル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実  
15 施例 3-38)、
- 8-アセチルアミノ-6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-39)、
- 5-シアノ-6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 1 - (2-ヒドロキシエチル)  
20 - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-40)、
- 6 - [2 - (N-アセチル-N-メチルアミノ) ベンジル] - 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-41)、
- 6 - (2-ジエチルアミノベンジル) - 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 4-オキ  
25 ソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-42)、
- 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1 - (1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-43)、
- 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 7-エトキシ-1 - (2-ヒドロキ



シエチル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 3 - 44) 、

6 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 7, 8 - ジメトキシ - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実

5 施例 3 - 45) 、

6 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 8 - エトキシ - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 3 - 47) 、

6 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 8 - メチルアミノ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 3 - 48) 、

6 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - オキソ - 7 - プロピルオキシ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 3 - 49) 、

15 6 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 7 - (ジメチルアミノメチレンアミノ) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 3 - 50) 、

6 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 7 - メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸

20 ステル (実施例 3 - 51) 、

6 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - オキソ - 8 - フェノキシ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 3 - 52) 、

6 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 7 - イソプロピルオキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸

25 (実施例 3 - 53) 、

6 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - オキソ - 8 - プロピルアミノ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 3 - 54) 、

6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 8-エチルアミノ-1- (2-ヒドロキシエチル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-55)、

(S) - 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1- (2-ヒドロキシ-1-メチルエチル) - 8-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-56)、

(S) - 6 - (3-クロロ-2, 6-ジフルオロベンジル) - 1- (2-ヒドロキシ-1-メチルエチル) - 8-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-57)、

10 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1- (2-ヒドロキシエチル) - 4-オキソ-8-プロピルオキシ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-58)、

6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1- (2-ヒドロキシエチル) - 8-イソプロピルオキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸  
15 (実施例 3-59)、

(S) - 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1- [1- (ヒドロキシメチル) プロピル] - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-60)、

(S) - 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 7-エトキシ-1- (2-ヒドロキシ-1-メチルエチル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-61)、

6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 7-ジメチルアミノ-1- (2-ヒドロキシエチル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-62)、

25 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 7-シクロヘキシルメトキシ-1- (2-ヒドロキシエチル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-63)、

6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 8-ジエチルアミノ-1- (2-ヒドロキシエチル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実

施例 3-64)、

6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-7-メチルアミノ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例 3-65)、

5 6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-7-ピロリジン-1-イル-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例 3-66)、

(S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-8-エトキシ-1-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例 3-67)、

(S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-7-エトキシ-1-[1-(ヒドロキシメチル)プロピル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例 3-68)、

15 6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-8-シクロヘキシルメトキシ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例 3-69)、

(S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-(1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例 3-70)、

20 (S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-(1-ヒドロキシメチル-3-メチルブチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例 3-71)、

(S)-6-(3-クロロ-2,6-ジフルオロベンジル)-1-[1-(ヒドロキシメチル)プロピル]-7-イソプロピルオキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例 3-72)、

(S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-[1-(ヒドロキシメチル)プロピル]-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例 3-73)、

(S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-(2-ヒドロキシ-1

ーメチルエチル)ー7ーイソプロピルー4ーオキソー1, 4ージヒドロキノリンー3ーカルボン酸 (実施例3ー74)、

(S)ー6ー(3ークロロー2ーフルオロベンジル)ー1ー[2, 2ージメチルー1ー(ヒドロキシメチル)プロピル]ー4ーオキソー1, 4ージヒドロキノリンー

5 3ーカルボン酸 (実施例3ー75)、

6ー(3ークロロー2ーフルオロベンジル)ー1ー(2ーヒドロキシエチル)ー7ー(2ーヒドロキシエチルオキシ)ー4ーオキソー1, 4ージヒドロキノリンー3ーカルボン酸 (実施例3ー76)、

6ー(3ークロロー2ーフルオロベンジル)ー1ー(2ーヒドロキシエチル)ー7ー  
10 ー(3ーヒドロキシプロピルオキシ)ー4ーオキソー1, 4ージヒドロキノリンー3ーカルボン酸 (実施例3ー77)、

6ー(3ークロロー2ーフルオロベンジル)ー1ー(2ーヒドロキシエチル)ー8ー(2ーヒドロキシエチルアミノ)ー4ーオキソー1, 4ージヒドロキノリンー3ーカルボン酸 (実施例3ー78)、

15 (S)ー6ー(3ークロロー2ーフルオロベンジル)ー1ー[1ー(ヒドロキシメチル)プロピル]ー8ーメトキシー4ーオキソー1, 4ージヒドロキノリンー3ーカルボン酸 (実施例3ー79)、

(S)ー6ー(3ークロロー2ーフルオロベンジル)ー8ージメチルアミノー1ー(2ーヒドロキシー1ーメチルエチル]ー4ーオキソー1, 4ージヒドロキノリン

20 ー3ーカルボン酸 (実施例3ー80)、

(S)ー6ー(3ークロロー2ーフルオロベンジル)ー1ー(2ーヒドロキシー1ーフェニルエチル)ー4ーオキソー1, 4ージヒドロキノリンー3ーカルボン酸 (実施例3ー81)、

(S)ー6ー(3ークロロー2ーフルオロベンジル)ー1ー[1ー(ヒドロキシメチル)ブチル]ー4ーオキソー1, 4ージヒドロキノリンー3ーカルボン酸 (実施  
25 例3ー82)、

6ー(3ークロロー2ーフルオロベンジル)ー1ー((1S, 2S)ー1ーヒドロキシメチルー2ーメチルブチル)ー4ーオキソー1, 4ージヒドロキノリンー3ーカルボン酸 (実施例3ー83)、

(S) - 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1 - (2-ヒドロキシ-1-メチルエチル) - 7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-84)、

5 (S) - 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1 - (1-ベンジル-2-ヒドロキシエチル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-85)、

6 - (2-クロロ-5-メタンスルホニルベンジル) - 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-1)、

10 6 - (2-エチルベンジル) - 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-4)、

6 - (2-クロロ-5-メチルベンジル) - 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-5)、

6 - (2-クロロ-5-フルオロベンジル) - 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-6)、

15 6 - (5-ブロモ-2-クロロベンジル) - 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-7)、

6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 7-フルオロ-1 - (2-ヒドロキシエチル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-9)、

20 6 - (2-クロロ-5-ヒドロキシベンジル) - 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-11)、

6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 5-フルオロ-1 - (2-ヒドロキシエチル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-12)、

25 6 - (2-エトキシベンジル) - 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-13)、

6 - (2-ヒドロキシベンジル) - 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-14)、

6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 7-メチル-1 - (2-ヒドロキシエチル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-15)、

(S) - 6 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 1 - (2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 8 - イソプロピルオキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 4 - 16) 、

5 (S) - 6 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 1 - [1 - (ヒドロキシメチル) プロピル] - 8 - イソプロピルオキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 4 - 17) 、

(S) - 6 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 1 - (1 - シクロヘキシル - 2 - ヒドロキシエチル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 4 - 18) 、

10 (S) - 6 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 1 - (1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチルプロピル) - 7 - イソプロピルオキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 4 - 19) 、

(S) - 6 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 1 - [2, 2 - ジメチル - 1 - (ヒドロキシメチル) プロピル] - 7 - イソプロピルオキシ - 4 - オキソ - 1, 15 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 4 - 20) 、

(S) - 6 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 8 - エトキシ - 1 - [1 - (ヒドロキシメチル) プロピル] - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 4 - 21) 、

(S) - 6 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 1 - [2 - シクロヘキシル - 1 - (ヒドロキシメチル) エチル] - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 4 - 22) 、

(S) - 6 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 1 - (1 - ヒドロキシメチル - 3 - メチルブチル) - 7 - イソプロピルオキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 4 - 23) 、

25 (S) - 6 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 1 - (1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチルプロピル) - 8 - イソプロピルオキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 4 - 24) 、

(S) - 6 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 1 - (1 - ヒドロキシメチル - 3 - メチルブチル) - 8 - イソプロピルオキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒド

ロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-25)、

(S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-[2, 2-ジメチル-1-(ヒドロキシメチル) プロピル]-8-イソプロピルオキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-26)、

5 6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-((1S, 2S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルブチル)-7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-27)、

6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-7-エトキシ-1-((1S, 2S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルブチル)-4-オキソ-1, 4-ジヒド

10 ロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-28)、

(S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-[1-(ヒドロキシメチル) プロピル]-7-メチルスルファニル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-29)、

(S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-7-エトキシ-1-(1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリ

15 ン-3-カルボン酸 (実施例 4-30)、  
(S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-7-エトキシ-1-[2, 2-ジメチル-1-(ヒドロキシメチル) プロピル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-31)、

20 (S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-(1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-32)、

(S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-[2, 2-ジメチル-1-(ヒドロキシメチル) プロピル]-7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒ

25 ドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-33)、  
(S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-[2, 2-ジメチル-1-(ヒドロキシメチル) プロピル]-8-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-34)、

(S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-[1-(ヒドロキシメ

チル) ブチル] - 7-イソプロピルオキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-35)、

(S) - 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 7-エトキシ-1 - {1 - (ヒドロキシメチル) ブチル] - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-36)、

(S) - 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 8-エトキシ-1 - [2, 2-ジメチル-1 - (ヒドロキシメチル) プロピル] - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-37)、

(S) - 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1 - [1 - (ヒドロキシメチル) ブチル] - 7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-38)、

6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1 - ((1S, 2S) - 1-ヒドロキシメチル-2-メチルブチル) - 7-イソプロピルオキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-39)、

(S) - 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1 - (1-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル) - 7-イソプロピルオキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-40)、

(S) - 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1 - (1-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル) - 8-エトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-41)、

(S) - 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1 - (1-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル) - 7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-42)、

(S) - 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1 - (1-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル) - 7-エトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-43)、

(S) - 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1 - (1-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル) - 8-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-44)、



(S) - 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 8-エトキシ-1- (1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例4-45)、

5 (S) - 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1- (1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル) - 8-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例4-46)、

(S) - 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1- [1- (ヒドロキシメチル) ブチル] - 8-イソプロピルオキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例4-47)、

10 (S) - 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 8-エトキシ-1- [1- (ヒドロキシメチル) ブチル] - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例4-48)、

(S) - 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1- [1- (ヒドロキシメチル) ブチル] - 8-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例4-49)、

(S) - 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1- (1-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル) - 8-イソプロピルオキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例4-50)、および

20 (S) - 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1- [2, 2-ジメチル-1- (ヒドロキシメチル) プロピル] - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例4-52) からなる群から選択される上記 (5) 記載の4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

(23) 上記 (5) 乃至 (22) のいずれかに記載の4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩と製薬上許容される担体を含む医薬組成物。

25 (24) 上記 (1) 乃至 (22) のいずれかに記載の4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなるインテグラーゼ阻害剤。

(25) 上記 (5) 乃至 (22) のいずれかに記載の4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなる抗ウイルス剤。

(26) 上記(5)乃至(22)のいずれかに記載の4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなる抗HIV剤。

(27) 上記(1)乃至(22)のいずれかに記載の4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩、及び、他の一種類以上の抗HIV活性物質を有効成分として含有してなる抗HIV組成物。

(28) 他の抗HIV剤との多剤併用療法のための、上記(1)乃至(22)のいずれかに記載の4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなる抗HIV剤。

(29) 抗HIV剤を製造するための上記(5)乃至(22)のいずれかに記載の4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩の使用。

(30) インテグラーゼ阻害剤を製造するための上記(5)乃至(22)のいずれかに記載の4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩の使用。

(31) 抗ウイルス剤を製造するための上記(5)乃至(22)のいずれかに記載の4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩の使用。

(32) 上記(5)乃至(22)のいずれかに記載の4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩の有効量を哺乳動物に投与することを含む、HIV感染症の予防又は治療方法。

(33) 該哺乳動物に他の一種類以上の抗HIV活性物質を投与することをさらに含む、上記(32)記載のHIV感染症の予防又は治療方法。

(34) 上記(5)乃至(22)のいずれかに記載の4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩の有効量を哺乳動物に投与することを含む、インテグラーゼの阻害方法。

(35) 上記(5)乃至(22)のいずれかに記載の4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩の有効量を哺乳動物に投与することを含む、ウイルス感染症の予防又は治療方法。

(36) 上記(5)乃至(22)のいずれかに記載の4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩、及び製薬上許容される担体を含有する抗HIV組成物。

(37) 上記(5)乃至(22)のいずれかに記載の4-オキソキノリン化合物

物又は製薬上許容されるその塩、及び製薬上許容される担体を含有するインテグラーゼ阻害用医薬組成物。

(38) 上記(5)乃至(22)のいずれかに記載の4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩、及び製薬上許容される担体を含有する抗ウイルス組成物。

(39) 上記(36)記載の組成物、及び該組成物をHIV感染症の予防又は治療用途に使用することができる、又は使用すべきであることを記載した該組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

10 (40) 上記(37)記載の組成物、及び該組成物をインテグラーゼの阻害用途に使用することができる、又は使用すべきであることを記載した該組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

(41) 上記(38)記載の組成物、及び該組成物をウイルス感染症の予防又は治療用途に使用することができる、又は使用すべきであることを記載した該組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

#### 15 発明を実施するための最良の形態

本明細書において使用する各置換基及び各部位の定義は、次の通りである。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、好ましくはフッ素原子、塩素原子又は臭素原子である。

20  $R^{32}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{6''}$ 、 $R^{6'''}$ 及びグループAとして特に好ましくはフッ素原子及び塩素原子であり、 $R^{32}$ 及び $R^5$ として更に好ましくは塩素原子であり、 $R^{31}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 及び $R^{6'''}$ として、また「ハロゲン原子及びグループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い $C_{1-10}$ アルキル基」のハロゲン原子として更に好ましくはフッ素原子である。

25 「 $C_{1-4}$ アルキル基」とは、炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖アルキル基を表し、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基が挙げられる。

$R^2$ 、 $R^{31}$ 及び $R^{36}$ として好ましくは、メチル基及びエチル基であり、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{6''}$ 、 $R^{6'''}$ 及びグループAとして好ましくは、メチル基、エチル基及びイソプロピル基であり、更に好ましくはメチル基であり、 $R^{31}$ 及び $R^{32}$ として好

ましくは、メチル基、エチル基、プロピル基及びイソプロピル基であり、更に好ましくはメチル基であり、 $R^{a3}$ 、 $R^{a9}$ 、 $R^{a10}$ 、 $R^{a11}$  及びグループAとして好ましくは、メチル基であり、 $R^{a4}$  及び  $R^{a5}$  として好ましくは、メチル基、エチル基及び *tert*-ブチル基である。

- 5 「ハロ  $C_{1-4}$  アルキル基」とは、1乃至9個、好ましくは1乃至3個の上記定義の「ハロゲン原子」に置換された上記定義の「 $C_{1-4}$  アルキル基」である。

具体的には、2-フルオロエチル基、2-クロロエチル基、2-ブロモエチル基、3-フルオロプロピル基、3-クロロプロピル基、4-フルオロブチル基、4-クロロブチル基、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、3, 3, 3-トリフルオロプロピル基、4, 4, 4-トリフルオロブチル基、ペンタフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリフルオロメチル-エチル基等が挙げられる。

$R^{31}$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{6''}$ 、 $R^{6'''}$  及びグループAとして好ましくは、トリフルオロメチル基である。

- 15 「 $C_{1-4}$  アルコキシ基」とは、そのアルキル部位が上記定義の「 $C_{1-4}$  アルキル基」であるアルキルオキシ基であり、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロピルオキシ基、ブトキシ基、イソブチルオキシ基、*tert*-ブチルオキシ基が挙げられる。

$R^{31}$  において好ましくは、メトキシ基である。

- 20 「 $C_{1-4}$  アルキルスルファニル基」とは、そのアルキル部位が上記定義の「 $C_{1-4}$  アルキル基」であるアルキルスルファニル基であり、具体的にはメチルスルファニル基、エチルスルファニル基、プロピルスルファニル基、イソプロピルスルファニル基、ブチルスルファニル基、イソブチルスルファニル基、*tert*-ブチルスルファニル基が挙げられる。

- 25  $R^{31}$  において好ましくは、メチルスルファニル基である。

「ハロ  $C_{1-4}$  アルキルオキシ基」とは、そのハロアルキル部位が上記定義の「ハロ  $C_{1-4}$  アルキル基」であるハロ  $C_{1-4}$  アルキルオキシ基である。

具体的には、2-フルオロエチルオキシ基、2-クロロエチルオキシ基、2-ブロモエチルオキシ基、3-フルオロプロピルオキシ基、3-クロロプロピルオキシ

基、4-フルオロブチルオキシ基、4-クロロブチルオキシ基、トリフルオロメチルオキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエチルオキシ基、3, 3, 3-トリフルオロプロピルオキシ基、4, 4, 4-トリフルオロブチルオキシ基、ペンタフルオロエチルオキシ基、2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリフルオロメチル-エチルオキシ基等が挙げられる。

$R^{31}$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{6''}$ 、 $R^{6'''}$ 及びグループAにおいて好ましくは、トリフルオロメチルオキシ基である。

「 $C_{3-10}$ 炭素環基」とは、炭素数3乃至10の飽和若しくは不飽和の環状炭化水素基であり、アリール基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、或いはそれらの縮合環を意味する。

「アリール基」として具体的には、フェニル基、ナフチル基、ペンタレニル基、アズレニル基等が挙げられ、好ましくはフェニル基及びナフチル基であり、特に好ましくはフェニル基である。

「シクロアルキル基」として具体的には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、アダマンチル基、ノルボルナニル基等が挙げられ、好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基及びシクロヘキシル基である。

「シクロアルケニル基」とは、少なくとも1個、好ましくは1又は2個の二重結合を含み、具体的にはシクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基（2, 4-シクロヘキサジエン-1-イル基、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イル基等）、シクロヘプテニル基及びシクロオクテニル基等が挙げられる。

これら「アリール基」、「シクロアルキル基」、「シクロアルケニル基」が縮合した環として具体的には、インデニル基、インダニル基、1, 4-ジヒドロナフチル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル基（1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチル基等）、ペルヒドロナフチル基等が挙げられる。好ましくはフェニル基とその他環の縮合環であり、インデニル基、インダニル基、1, 4-ジヒドロナフチル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル基等であり、特に好ましくはインダニル基である。

「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い $C_{3-10}$ 炭素環基」とは、下記グループAから選ばれる1乃至5個、好ましくは1乃至3個の置換基により置換されても良い上記定義の「 $C_{3-10}$ 炭素環基」であり、無置換の「 $C_{3-10}$ 炭素環基」を含む。

- 5 「グループA」とは、シアノ基、フェニル基、ニトロ基、上記定義の「ハロゲン原子」、上記定義の「 $C_{1-4}$ アルキル基」、上記定義の「ハロ $C_{1-4}$ アルキル基」、上記定義の「ハロ $C_{1-4}$ アルキルオキシ基」、 $-OR^{a1}$ 、 $-SR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-CONR^{a1}R^{a2}$ 、 $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-COR^{a3}$ 、 $-NR^{a1}COR^{a3}$ 、 $-SO_2R^{a3}$ 、 $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$ 、 $-COOR^{a1}$ 及び $-NR^{a2}COOR^{a3}$ からなる群であり、ここで、 $R^{a1}$ 及び $R^{a2}$ は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、上記定義の「 $C_{1-4}$ アルキル基」又はベンジル基を示し、 $R^{a3}$ は、上記定義の「 $C_{1-4}$ アルキル基」を示す。
- 10

「 $-OR^{a1}$ 」として具体的には、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロピルオキシ基、*tert*-ブトキシ基等が挙げられ、

- 「 $-SR^{a1}$ 」として具体的には、メルカプト基、メチルスルファニル基、エチルスルファニル基、プロピルスルファニル基、イソプロピルスルファニル基、*tert*-ブチルスルファニル基等が挙げられ、
- 15

- 「 $-NR^{a1}R^{a2}$ 」として具体的には、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、*tert*-ブチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、*N*-エチル-*N*-メチルアミノ基、*N*-メチル-*N*-プロピルアミノ基、*N*-イソプロピル-*N*-メチルアミノ基、*N*-ベンジル-*N*-メチルアミノ基等が挙げられ、
- 20

- 「 $-CONR^{a1}R^{a2}$ 」として具体的には、カルバモイル基、メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、プロピルアミノカルボニル基、イソプロピルアミノカルボニル基、*tert*-ブチルアミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、*N*-メチル-*N*-エチルアミノカルボニル基等が挙げられ、
- 25

「 $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ 」として具体的には、スルファモイル基、メチルアミノスルホニル基、エチルアミノスルホニル基、プロピルアミノスルホニル基、イソプロピルアミノスルホニル基、*tert*-ブチルアミノスルホニル基、ジメチルアミノス

ルホニル基、ジエチルアミノスルホニル基、N-メチル-N-エチルアミノスルホニル基等が挙げられ、

「-COR<sup>a3</sup>」として具体的には、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピバロイル基等が挙げられ、

- 5 「-NR<sup>a1</sup>COR<sup>a3</sup>」として具体的には、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基、ピバロイルアミノ基、N-アセチル-N-メチルアミノ基等が挙げられ、

- 10 「-SO<sub>2</sub>R<sup>a3</sup>」として具体的には、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、tert-ブチルスルホニル基等が挙げられ、

「-NR<sup>a1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a3</sup>」として具体的には、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、tert-ブチルスルホニルアミノ基、N-メチル-N-(メチルスルホニル)アミノ基等が挙げられ、

- 15 「-COOR<sup>a1</sup>」として具体的には、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等が挙げられ、

- 20 「-NR<sup>a2</sup>COOR<sup>a3</sup>」として具体的には、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、プロポキシカルボニルアミノ基、イソプロピルオキシカルボニルアミノ基、tert-ブトキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

- グループAとして好ましくは、シアノ基、フェニル基、ニトロ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、エチル基、イソプロピル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメチルオキシ基、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、メチルスルファニル基、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-プロピルアミノ基、N-イソプロピル-N-メチルアミノ基、N-ベンジル-N-メチルアミノ基、カルバモイル基、メチルアミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基、スルファモイル基、メチルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基、アセチル基、アセチルアミノ基、N-
- 25

ーアセチルーN-メチルアミノ基、メチルスルホニル基、メチルスルホニルアミノ基、N-メチルーN-(メチルスルホニル)アミノ基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、カルボキシアミノ基及びメトキシカルボニルアミノ基である。

- グループAとして特に好ましくは、シアノ基、フェニル基、ニトロ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメチルオキシ基、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、メチルスルファニル基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、N-エチルーN-メチルアミノ基、N-メチルーN-プロピルアミノ基、N-イソプロピルーN-メチルアミノ基、N-ベンジルーN-メチルアミノ基、ジメチルアミノカルボニル基、
- 5 10 メチルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基、アセチルアミノ基、N-アセチルーN-メチルアミノ基、メチルスルホニル基、N-メチルーN-(メチルスルホニル)アミノ基及びカルボキシ基であり、更に好ましくはフッ素原子及び塩素原子である。

- 置換基の個数は1乃至3個であることが好ましく、「C<sub>3-10</sub>炭素環基」がフェニル
- 15 基の場合、環C<sub>y</sub>において好ましくは、2位モノ置換、3位モノ置換、2, 3位ジ置換、2, 4位ジ置換、2, 5位ジ置換、2, 6位ジ置換、2, 3, 4位トリ置換、2, 3, 5位トリ置換、2, 3, 6位トリ置換であり、特に好ましくは2, 3位ジ置換である。

- 「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良いC<sub>3-10</sub>炭素環基」として具体的には、フェニル基、ナフチル基、2-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-ニトロフェニル基、3-ニトロフェニル基、2-シアノフェニル基、3-シアノフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、2-イソプロピルフェニル基、3-イソプロピルフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、2-ヒドロキシフェニル基、3-ヒドロキシフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、3-エトキシフェニル基、2-プロポキシフェニル基、3-プロポ
- 20 25



- キシフェニル基、2-(トリフルオロメチル)フェニル基、3-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(トリフルオロメチルオキシ)フェニル基、3-(トリフルオロメチルオキシ)フェニル基、2-メチルスルファモイルフェニル基、3-メチルスルファモイルフェニル基、2-アミノフェニル基、3-アミノフェニル基、
- 5 2-(メチルアミノ)フェニル基、3-(メチルアミノ)フェニル基、2-(ジメチルアミノ)フェニル基、3-(ジメチルアミノ)フェニル基、2-(アセチルアミノ)フェニル基、3-(アセチルアミノ)フェニル基、2-ピフェニル基、3-ピフェニル基、2-(メチルスルホニル)フェニル基、3-(メチルスルホニル)フェニル基、2-スルファモイルフェニル基、3-スルファモイルフェニル基、2-
- 10 -(メチルアミノスルホニル)フェニル基、3-(メチルアミノスルホニル)フェニル基、2-(ジメチルアミノスルホニル)フェニル基、3-(ジメチルアミノスルホニル)フェニル基、2-(メチルスルホニルアミノ)フェニル基、3-(メチルスルホニルアミノ)フェニル基、2-カルバモイルフェニル基、3-カルバモイルフェニル基、2-(メチルカルバモイル)フェニル基、3-(メチルカルバモイル)フェニル基、2-(ジメチルカルバモイル)フェニル基、3-(ジメチルカルバモイル)フェニル基、2, 3-ジフル
- 15 オロフェニル基、2, 3-ジクロロフェニル基、2, 3-ジブロモフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、2, 5-ジクロロフェニル基、2, 6-ジクロロフェニル基、2-クロロ-3-フルオロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、2-クロロ-5-フルオロフェニル基、2-クロロ-6-フルオロフェニル基、3-クロロ-2-フルオロフェニル基、5-クロ
- 20 ロロ-2-フルオロフェニル基、5-ブロモ-2-クロロフェニル基、2-クロロ-5-ニトロフェニル基、2-クロロ-3-メチルフェニル基、2-クロロ-5-メチルフェニル基、2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-クロ
- 25 ロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-クロロ-3-ヒドロキシフェニル基、2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル基、2-クロロ-3-メトキシフェニル基、2-クロロ-5-メトキシフェニル基、2-クロロ-3-メチルスルファモイルフェニル基、2-クロロ-5-メチルスルファモイルフェニル基、2-クロ
- ロ-3-アミノフェニル基、2-クロロ-5-アミノフェニル基、2-クロロ-3-

— (メチルアミノ) フェニル基、2-クロロ-5- (メチルアミノ) フェニル基、  
2-クロロ-3- (ジメチルアミノ) フェニル基、2-クロロ-5- (ジメチルア  
ミノ) フェニル基、2-クロロ-3- (アセチルアミノ) フェニル基、2-クロロ  
5 ー5- (アセチルアミノ) フェニル基、2-クロロ-3- (メチルスルホニル) フ  
ェニル基、2-クロロ-5- (メチルスルホニル) フェニル基、2-クロロ-3-  
(メチルスルホニルアミノ) フェニル基、2-クロロ-5- (メチルスルホニルア  
ミノ) フェニル基、2, 3, 4-トリフルオロフェニル基、2-クロロ-3, 4-  
ジフルオロフェニル基、2-クロロ-3, 5-ジフルオロフェニル基、2-クロロ  
ー3, 6-ジフルオロフェニル基、2-クロロ-4, 5-ジフルオロフェニル基、  
10 2-クロロ-4, 6-ジフルオロフェニル基、3-クロロ-2, 4-ジフルオロフ  
ェニル基、3-クロロ-2, 5-ジフルオロフェニル基、3-クロロ-2, 6-ジ  
フルオロフェニル基、2, 3-ジクロロ-4-フルオロフェニル基、3-クロロ-  
2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル基、2-クロロ-3, 5, 6-ト  
リフルオロフェニル基、3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロフェニル基、3-  
15 クロロ-2, 4, 6-トリフルオロフェニル基、2, 3-ジクロロ-4, 5, 6-ト  
リフルオロフェニル基、3, 5-ジクロロ-3, 4, 6-トリフルオロフェニル  
基、2, 6-ジクロロ-3, 4, 5-トリフルオロフェニル基、ペルフルオロフェ  
ニル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル  
基、2-ヒドロキシシクロプロピル基、3-ヒドロキシシクロブチル基、3-ヒド  
20 ロキシシクロペンチル基、2-ヒドロキシシクロヘキシル基、3-ヒドロキシシク  
ロヘキシル基、4-ヒドロキシシクロヘキシル基、4-インダニル基及び1H-イ  
ンデン-4-イル基が挙げられる。

環Cyとして好ましくは、フェニル基、ナフチル基、2-クロロフェニル基、3  
ークロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、2-エチル  
25 フェニル基、3-エチルフェニル基、2-ヒドロキシフェニル基、2-エトキシフ  
ェニル基、3- (トリフルオロメチルオキシ) フェニル基、3- (メチルスルホニ  
ル) フェニル基、2, 3-ジフルオロフェニル基、2, 3-ジクロロフェニル基、  
2-クロロ-3-フルオロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、2  
ークロロ-5-フルオロフェニル基、2-クロロ-6-フルオロフェニル基、3-

- クロロ-2-フルオロフェニル基、5-ブロモ-2-クロロフェニル基、2-クロロ-5-メチルフェニル基、2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル基、2-クロロ-5-(メチルスルホニル)フェニル基、2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル基、3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル基、3-クロロ-2, 6-ジフルオロフェニル基、2-クロロ-3-メチルフェニル基、3-クロロ-2-メチルフェニル基、2-クロロ-3-メトキシフェニル基、3-クロロ-2-メトキシフェニル基、3-ニトロフェニル基、3-シアノフェニル基、4-メチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、2-(トリフルオロメチルオキシ)フェニル基、3-ヒドロキシフェニル基、3-エトキシフェニル基、3-アミノフェニル基、2-(メチルアミノ)フェニル基、2-(ジメチルアミノ)フェニル基、2-(ジエチルアミノ)フェニル基、2-(N-エチル-N-メチルアミノ)フェニル基、2-(N-イソプロピル-N-メチルアミノ)フェニル基、2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)フェニル基、2-(N-アセチル-N-メチルアミノ)フェニル基、2-(N-メチル-N-メチルスルホニルアミノ)フェニル基、3-(メチルアミノ)フェニル基、2-カルボキシフェニル基、3-(ジメチルアミノカルボニル)フェニル基、3-(アセチルアミノ)フェニル基、2-ビフェニル基、2-(メチルスルホニル)フェニル基、2-クロロ-5-メチルスルファニルフェニル基、2-クロロ-5-メチルフェニル基、2-(メチルアミノスルホニル)フェニル基、2-(ジメチルアミノスルホニル)フェニル基及び3-(ジメチルアミノスルホニル)フェニル基であり、
- 特に好ましくは2-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、2-エチルフェニル基、2-ヒドロキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、2, 3-ジフルオロフェニル基、2, 3-ジクロロフェニル基、2-クロロ-3-フルオロフェニル基、3-クロロ-2-フルオロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、2-クロロ-5-フルオロフェニル基、2-クロロ-6-フルオロフェニル基、5-ブロモ-2-クロロフェニル基、2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル基、2-クロロ-5-(メチルスルホニル)フェニル基、2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル基、3-クロロ-2, 6-ジフルオロフェニル基、2-クロロ-3-メチルフェニル基、2-クロロ-3-メトキシフェニル基、2-トリフルオロメチルフェ

ニル基、2-(メチルスルホニル)フェニル基、2-クロロ-5-メチルスルファ  
ニルフェニル基、2-クロロ-5-メチルフェニル基及び2-(ジメチルアミノス  
ルホニル)フェニル基であり、

- 更に好ましくは、2,3-ジクロロフェニル基、2,3-ジフルオロフェニル基、  
5 2-クロロ-3-フルオロフェニル基及び3-クロロ-2-フルオロフェニル基で  
ある。

- $R^1$  及びグループBとして好ましくは、フェニル基、3,4-ジクロロフェニル  
基、2-ビフェニル基、シクロプロピル基、2-ヒドロキシシクロプロピル基、シ  
クロブチル基、2-ヒドロキシシクロブチル基、3-ヒドロキシシクロブチル基、  
10 シクロペンチル基、2-ヒドロキシシクロペンチル基、3-ヒドロキシシクロペン  
チル基、シクロヘキシル基、2-ヒドロキシシクロヘキシル基、3-ヒドロキシシ  
クロヘキシル基及び4-ヒドロキシシクロヘキシル基であり、特に好ましくは、フ  
ェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、2-ビフェニル基、シクロプロピル基、  
シクロブチル基、シクロペンチル基及びシクロヘキシル基である。

- 15  $R^{32}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^1$  及びグループBとして好ましくは、フェニル基及びシクロヘキシ  
ル基である。

- 「複素環基」とは、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ば  
れる少なくとも一つ、好ましくは1乃至4個のヘテロ原子を包含する飽和若しくは  
不飽和(部分的な飽和及び完全な飽和を含む)の単環の5員或いは6員の複素環、  
20 またはそれら複素環同士の縮合環、或いは、ベンゼン、シクロペンタン及びシクロ  
ヘキサンから選ばれる $C_{3-10}$ 炭素環と複素環との縮合環を意味する。

- 「飽和の単環である複素環基」としては、ピロリジニル基、テトラヒドロフリル  
基、テトラヒドロチエニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、1,3-  
ジオキサニル基、1,3-オキサチオラニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリ  
25 ジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒ  
ドロチオピラニル基、ジオキサニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、2-  
オキソピロリジニル基、2-オキソピペリジニル基、4-オキソピペリジニル基、  
2,6-ジオキソピペリジニル基等が挙げられる。好ましくは、ピロリジニル基、  
ピペリジニル基及びモルホリニル基である。

「不飽和の単環である複素環基」としては、ピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、1, 2-ジヒドロ-2-オキソイミダゾリル基、ピラゾリル基、ジアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、1, 2, 4-トリアゾリル基、1, 2, 3-トリアゾリル基、テトラゾリル基、1, 3, 4-オキサジアゾリル基、1, 2, 4-オキサジアゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾリル基、1, 2, 4-チアジアゾリル基、フラザニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、3, 4-ジヒドロ-4-オキソピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、1, 3, 5-トリアジニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、オキサゾリニル基（2-オキサゾリニル基、3-オキサゾリニル基、4-オキサゾリニル基）、イソオキサゾリニル基、チアゾリニル基、イソチアゾリニル基、ピラニル基、2-オキソピラニル基、2-オキソ-2, 5-ジヒドロフラニル基、1, 1-ジオキソ-1H-イソチアゾリル基が挙げられる。好ましくは、ピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピリジル基、2-オキソ-2, 5-ジヒドロフラニル基及び1, 1-ジオキソ-1H-イソチアゾリル基である。

「縮合環である複素環基」としては、インドリル基（例えば、4-インドリル基、7-インドリル基等。）、イソインドリル基、1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソイソインドリル基、ベンゾフラニル基（例えば、4-ベンゾフラニル基、7-ベンゾフラニル基等。）、インダゾリル基、イソベンゾフラニル基、ベンゾチオフェニル基（例えば、4-ベンゾチオフェニル基、7-ベンゾチオフェニル基等。）、ベンゾオキサゾリル基（例えば、4-ベンゾオキサゾリル基、7-ベンゾオキサゾリル基等。）、ベンズイミダゾリル基（例えば、4-ベンズイミダゾリル基、7-ベンズイミダゾリル基等。）、ベンゾチアゾリル基（例えば、4-ベンゾチアゾリル基、7-ベンゾチアゾリル基等。）、インドリジニル基、キノリル基、イソキノリル基、1, 2-ジヒドロ-2-オキソキノリル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、フタラジニル基、キノリジニル基、プリル基、プテリジニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基、2-オキソ-1, 2, 3,

4-テトラヒドロキノリル基、ベンゾ [1, 3] ジオキソリル基、3, 4-メチレンジオキシピリジル基、4, 5-エチレンジオキシピリミジニル基、クロメニル基、クロマニル基、イソクロマニル基等が挙げられる。

好ましくは、単環の5員或いは6員の複素環とベンゼン環との縮合環であり、具体的には、インドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチオフェニル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基及びベンゾ [1, 3] ジオキソリル基等である。

「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基」とは、上記定義の「グループA」から選ばれる1乃至5個、好ましくは1乃至3個の置換基により置換されても良い上記定義の「複素環基」であり、無置換の「複素環基」を含む。

当該「複素環基」として好ましくは、1又は2個のヘテロ原子を含む単環の複素環、若しくはそれらとベンゼン環との縮合環である複素環である。

「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基」として具体的には、ピロリジニル基、ピペリジニル基、モルホリノ基、ピロリル基、2-ピロリル基、3-ピロリル基、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、4, 5-ジクロロチオフェン-3-イル基、2-オキノ-2, 5-ジヒドロフラン-3-イル基、1, 1-ジオキソ-1H-イソチアゾール-5-イル基、4-メチルチアゾール-5-イル基、イミダゾリル基、2-イミダゾリル基、3-イミダゾリル基、4-イミダゾリル基、ピラゾリル基、2-オキサゾリル基、3-イソオキサゾリル基、2-チアゾリル基、3-イソチアゾリル基、3-フルオロピリジン-2-イル基、3-クロロピリジン-2-イル基、3-クロロ-4-フルオロピリジン-2-イル基、3, 5-ジクロロピリジン-2-イル基、3-ピリジル基、2-フルオロピリジン-3-イル基、2-クロロピリジン-3-イル基、2-クロロ-4-フルオロピリジン-3-イル基、2-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル基、2, 5-ジクロロピリジン-3-イル基、2-クロロ-6-フルオロピリジン-3-イル基、2, 6-ジクロロピリジン-3-イル基、4-ピリジル基、2-フルオロピリジン-4-イル基、2-クロロピリジン-4-イル基、2-クロロ-3-フルオロピリジン-4-イル基、2, 3-ジフルオロピ

- リジン-4-イル基、2, 3-ジクロロピリジン-4-イル基、2, 5-ジクロロピリジン-4-イル基、2-クロロ-6-フルオロピリジン-4-イル基、2, 6-ジクロロピリジン-4-イル基、2-クロロ-3, 6-ジフルオロピリジン-4-イル基、2-クロロ-3, 5-ジフルオロピリジン-4-イル基、2, 3, 6-トリフルオロピリジン-4-イル基、2, 3, 5, 6-テトラフルオロピリジン-4-イル基、2-インドリル基、3-インドリル基、4-インドリル基、7-インドリル基、2-ベンゾフラニル基、4-ベンゾフラニル基、7-ベンゾフラニル基、2-ベンゾチオフェニル基、4-ベンゾチオフェニル基、7-ベンゾチオフェニル基、2-ベンズイミダゾリル基、4-ベンズイミダゾリル基、2-ベンゾオキサゾリル基、4-ベンゾオキサゾリル基、7-ベンゾオキサゾリル基、2-ベンゾチアゾリル基、4-ベンゾチアゾリル基、7-ベンゾチアゾリル基、2-ベンゾ[1, 3]ジオキソリル基、4-ベンゾ[1, 3]ジオキソリル基及び5-ベンゾ[1, 3]ジオキソリル基等が挙げられる。

環Cyとして好ましくは、2-ピリジル基及び4-ピリジル基であり、

- 15 R<sup>1</sup>及びグループBとして好ましくは、イミダゾリル基、2-ピリジル基、2-ベンゾチオフェニル基、モルホリノ基及び4-メチルチアゾール-5-イル基であり、

R<sup>32</sup>及びR<sup>33</sup>として好ましくはピロリジニル基である。

- 「ハロゲン原子及びグループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い C<sub>1-10</sub> アルキル基」とは、上記定義の「ハロゲン原子」及び下記定義の「グループB」から選ばれる置換基群により置換されても良い C<sub>1-10</sub> アルキル基であり、無置換のアルキル基であっても良い。当該アルキル部分は、炭素数1乃至10の直鎖又は分岐鎖アルキル基を表し、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、1-メチルブチル基、1-エチルプロピル基、2-エチルプロピル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル

-2-メチルプロピル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリ  
 メチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、ヘプチル基、イソヘプチ  
 ル基、1-メチルヘキシル基、1, 1-ジメチルペンチル基、1, 2-ジメチルペ  
 ンチル基、1, 3-ジメチルペンチル基、1, 4-ジメチルペンチル基、1, 1,  
 5 2-トリメチルブチル基、1, 1, 3-トリメチルブチル基、1, 2, 2-トリメ  
 チルブチル基、1, 2, 3-トリメチルブチル基、1, 3, 3-トリメチルブチル  
 基、1-エチルペンチル基、1-エチル-2-メチルブチル基、1-エチル-3-  
 メチルブチル基、2-エチル-1-メチルブチル基、1-プロピルブチル基、1-  
 エチル-2, 2-ジメチルプロピル基、1-イソプロピル-2-メチルプロピル基、  
 10 1-イソプロピル-1-メチルプロピル基、1, 1-ジエチルプロピル基、1, 1,  
 2, 2-テトラメチルプロピル基、1-イソプロピルブチル基、1-エチル-1-  
 メチルブチル基、オクチル基、ノニル基、デカニル基等が挙げられ、好ましくは炭  
 素数1乃至6の直鎖又は分岐鎖アルキル基であり、特に好ましくは炭素数1乃至6  
 の分岐鎖アルキル基である。

15 「グループB」とは、上記定義の「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基  
 により置換されても良い  $C_{3-10}$  炭素環基」、上記定義の「グループAから選ばれる  
 1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基」、 $-OR^{a4}$ 、 $-SR^{a4}$ 、 $-$   
 $NR^{a4}R^{a5}$ 、 $-CONR^{a4}R^{a5}$ 、 $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$ 、 $-COR^{a6}$ 、 $-NR^{a4}COR^{a6}$ 、 $-$   
 $SO_2R^{a6}$ 、 $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$ 、 $-COOR^{a4}$  及び  $-NR^{a5}COOR^{a6}$  からなる群であ  
 20 る。

ここで、 $R^{a4}$  及び  $R^{a5}$  は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、上記定義の  
 「 $C_{1-4}$  アルキル基」、上記定義の「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基に  
 より置換されても良い  $C_{3-10}$  炭素環基」、又は、上記定義の「グループAから選ば  
 れる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基」を示し、 $R^{a6}$  は、上記  
 25 定義の「 $C_{1-4}$  アルキル基」、上記定義の「グループAから選ばれる1乃至5個の置  
 換基により置換されても良い  $C_{3-10}$  炭素環基」、又は、上記定義の「グループAか  
 ら選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基」を示す。

$-OR^{a4}$ 、 $-SR^{a4}$ 、 $-NR^{a4}R^{a5}$ 、 $-CONR^{a4}R^{a5}$ 、 $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$ 、 $-CO$   
 $R^{a6}$ 、 $-NR^{a4}COR^{a6}$ 、 $-SO_2R^{a6}$ 、 $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$ 、 $-COOR^{a4}$  及び  $-NR^{a5}$



COOR<sup>a6</sup>の具体例としては、それぞれ「グループA」の「-OR<sup>a1</sup>」、「-SR<sup>a1</sup>」、「-NR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>」、「-CONR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>」、「-SO<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>」、「-COR<sup>a3</sup>」、「-NR<sup>a1</sup>COR<sup>a3</sup>」、「-SO<sub>2</sub>R<sup>a3</sup>」、「-NR<sup>a1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a3</sup>」、「-COOR<sup>a1</sup>」及び「-NR<sup>a2</sup>COOR<sup>a3</sup>」の定義の中で挙げられた置換基等が挙げられる。

- 5 「ハロゲン原子及びグループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良いC<sub>1-10</sub>アルキル基」として具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、1-メチルブチル基、1-エチルプロピル基、2-エチルプロピル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル
- 10 基、tert-ペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、ヘプチル基、イソヘプチル基、
- 15 1-メチルヘキシル基、1, 1-ジメチルペンチル基、1, 2-ジメチルペンチル基、1, 3-ジメチルペンチル基、1, 4-ジメチルペンチル基、1, 1, 2-トリメチルブチル基、1, 1, 3-トリメチルブチル基、1, 2, 2-トリメチルブチル基、1, 2, 3-トリメチルブチル基、1, 3, 3-トリメチルブチル基、1-エチルペンチル基、1-エチル-2-メチルブチル基、1-エチル-3-メチル
- 20 ブチル基、2-エチル-1-メチルブチル基、1-プロピルブチル基、1-エチル-2, 2-ジメチルプロピル基、1-イソプロピル-2-メチルプロピル基、1-イソプロピル-1-メチルプロピル基、1, 1-ジエチルプロピル基、1, 1, 2, 2-テトラメチルプロピル基、1-イソプロピルブチル基、1-エチル-1-メチルブチル基、フルオロメチル基、トリフルオロメチル基、クロロエチル基、2-フ
- 25 ルオロエチル基、2-クロロエチル基、3-フルオロプロピル基、2-クロロプロピル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基、2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル基、1-(ヒドロキシメチル)プロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシブチル基、4-ヒドロキシブチル基、2-ヒドロキシペ

- ンチル基、5-ヒドロキシペンチル基、2, 3-ジヒドロキシプロピル基、2, 3-ジヒドロキシブチル基、2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、1-(ヒドロキシメチル)ブチル基、1-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピル基、1-(ヒドロキシメチル)-2, 2-ジメチルプロピル基、1-(ヒドロキシメチル)-2-メチルブチル基、2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル基、2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル基、1-(ヒドロキシメチル)-2-フェニルエチル基、3-メチル-1-(ヒドロキシメチル)ブチル基、2-エチル-1-(ヒドロキシメチル)ブチル基、3-ヒドロキシ-1-メチルプロピル基、1, 1-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル基、1, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル基、1-イソプロピル-3-ヒドロキシプロピル基、2, 2-ジメチル-1-(2-ヒドロキシエチル)プロピル基、1-エチル-3-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-1-イソプロピルプロピル基、1-エチル-1-(ヒドロキシメチル)プロピル基、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシプロピル基、1, 2-ジメチル-2-ヒドロキシプロピル基、1-エチル-2-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシ-1-メチルブチル基、2-エチル-1-(ヒドロキシメチル)-2-メチルブチル基、3, 3-ジメチル-1-(ヒドロキシメチル)ブチル基、1-(ヒドロキシメチル)ペンチル基、4-メチル-1-(ヒドロキシメチル)ペンチル基、メトキシメチル基、2-メトキシエチル基、メチルスルファニルメチル基、2-(メチルスルファニル)エチル基、2-アミノエチル基、2-(ジメチルアミノ)エチル基、カルボキシメチル基、2-カルボキシエチル基、2-カルボキシプロピル基、3-カルボキシプロピル基、カルバモイルメチル基、2-カルバモイルエチル基、メチルアミノカルボニルメチル基、ジメチルアミノカルボニルメチル基、2-(フェニルアミノカルボニル)エチル基、2-オキソプロピル基、メチルスルホニルメチル基、2-(メチルスルホニル)エチル基、スルファモイルメチル基、メチルアミノスルホニルメチル基、ジメチルアミノスルホニルメチル基、tert-ブチルアミノスルホニルメチル基、2-(アセチルアミノ)エチル基、2-(メチルスルホニルアミノ)エチル基、2-(エトキシカルボニルアミノ)エチル基、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、2-ヒフェニルメチル基、3, 4-ジクロロベンジ

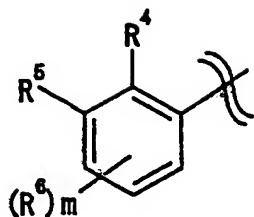
ル基、2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル基、シクロペンチルメチル基、シクロ  
 ヘキシルメチル基、2-シクロヘキシルエチル基、1-シクロヘキシル-2-ヒド  
 ロキシエチル基、1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシエチル基、フェニル  
 アミノカルボニルメチル基、2-ピリジン-2-イルエチル基、2-イミダゾール  
 5 -1-イルエチル基、2-ベンゾチオフェン-2-イルエチル基、2-モルホリノ  
 エチル基、2-(4-メチルチアゾリン-5-イル)エチル基、1-カルボキシエ  
 チル基、1-カルバモイルエチル基、1-カルボキシ-2-メチルプロピル基、1  
 -カルバモイル-2-メチルプロピル基、2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチ  
 ル)プロピル基、1-(ヒドロキシメチル)-2-メルカプトエチル基、1-(ヒ  
 10 ドロキシメチル)-3-(メチルスルファニル)プロピル基、2-カルボキシ-1  
 -(ヒドロキシメチル)エチル基、2-カルバモイル-1-(ヒドロキシメチル)  
 エチル基、2-(インドール-3-イル)-1-(ヒドロキシメチル)エチル基、  
 2-(イミダゾール-4-イル)-1-(ヒドロキシメチル)エチル基、2-(4  
 -ヒドロキシフェニル)-1-(ヒドロキシメチル)エチル基、3-カルバモイル  
 15 -1-(ヒドロキシメチル)プロピル基、5-アミノ-1-(ヒドロキシメチル)  
 ペンチル基が挙げられる。

$R^1$ として好ましくは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブ  
 チル基、イソブチル基、tert-ブチル基、2-フルオロエチル基、2, 2, 2  
 -トリフルオロエチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、  
 20 3-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシブチル基、5-ヒドロキシペンチル基、  
 2, 3-ジヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基、2-ヒ  
 ドロキシ-1, 1-ジメチルエチル基、2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチ  
 ル)エチル基、1-(ヒドロキシメチル)プロピル基、2-ヒドロキシ-2-メチ  
 ルプロピル基、1-(ヒドロキシメチル)ブチル基、1-(ヒドロキシメチル)-  
 25 2-メチルプロピル基、1-(ヒドロキシメチル)-2, 2-ジメチルプロピル基、  
 1-(ヒドロキシメチル)-2-メチルブチル基、1-(ヒドロキシメチル)-3  
 -メチルブチル基、2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル基、2-ヒドロキシ-2  
 -フェニルエチル基、1-(ヒドロキシメチル)-2-フェニルエチル基、2-メ  
 トキシエチル基、メチルスルファニルメチル基、2-(メチルスルファニル)エチ

- ル基、2-アミノエチル基、2-(ジメチルアミノ)エチル基、カルボキシメチル基、2-カルボキシエチル基、3-カルボキシプロピル基、カルバモイルメチル基、2-カルバモイルエチル基、メチルアミノカルボニルメチル基、ジメチルアミノカルボニルメチル基、2-(フェニルアミノカルボニル)エチル基、2-オキソプロピル基、メチルスルホニルメチル基、2-(メチルスルホニル)エチル基、スルファモイルメチル基、メチルアミノスルホニルメチル基、ジメチルアミノスルホニルメチル基、tert-ブチルアミノスルホニルメチル基、2-(アセチルアミノ)エチル基、2-(メチルスルホニルアミノ)エチル基、2-(エトキシカルボニルアミノ)エチル基、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、2-ビフェニルメチル基、3,4-ジクロロベンジル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、1-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル基、1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシエチル基、2-ピリジン-2-イルエチル基、2-イミダゾール-1-イルエチル基、2-モルホリノエチル基、2-(4-メチルチアゾリン-5-イル)エチル基、ベンゾチオフェン-2-イルメチル基であり、特に好ましくは1位で分岐するアルキル基であり、及び/又はヒドロキシ基で置換されたアルキル基であり、具体的には2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基、1-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピル基、1-(ヒドロキシメチル)-2,2-ジメチルプロピル基、1-(ヒドロキシメチル)-2-メチルブチル基、2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル基及び2-フェニル-1-(ヒドロキシメチル)エチル基が挙げられる。これら特に好ましい置換基が光学活性体である場合には、S体であることがより好ましい。

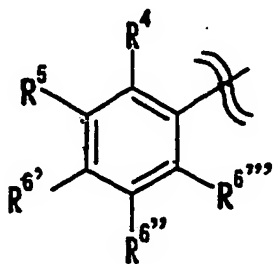
- R<sup>32</sup> 及び R<sup>33</sup> として好ましくは、メチル基、エチル基及びトリフルオロメチル基であり、R<sup>37</sup> 及び R<sup>38</sup> として好ましくは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基及びシクロヘキシルメチル基であり、更に好ましくはメチル基、エチル基及びイソプロピル基であり、特に好ましくは、メチル基である。

一般式 [I] において環 Cy として好ましくは、上記定義の「グループ A から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基により置換されても良い C<sub>3-10</sub> 炭素環基」であって、更に好ましくは、



(式中、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  及び  $m$  は上記定義の通り。) であり、ここで更に好ましい態様は、一般式 [II] で表される 4-オキソキノリン化合物の場合と同じであって、 $m$  として好ましくは 0 又は 1 であり、更に好ましくは 0 である。

- 5 環 Cy におけるグループ A として好ましくは、シアノ基、フェニル基、ニトロ基、上記定義の「ハロゲン原子」、上記定義の「 $C_{1-4}$  アルキル基」、上記定義の「ハロ  $C_{1-4}$  アルキル基」、上記定義の「ハロ  $C_{1-4}$  アルキルオキシ基」、上記定義の「 $-OR^{a1}$ 」、上記定義の「 $-SR^{a1}$ 」、上記定義の「 $-NR^{a1}R^{a2}$ 」、上記定義の「 $-CONR^{a1}R^{a2}$ 」、上記定義の「 $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ 」、上記定義の「 $-NR^{a1}COR^{a3}$ 」、  
 10 上記定義の「 $-SO_2R^{a3}$ 」及び上記定義の「 $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$ 」であり、更に好ましくはシアノ基、フェニル基、ニトロ基、「ハロゲン原子」、「 $C_{1-4}$  アルキル基」、「ハロ  $C_{1-4}$  アルキル基」、「ハロ  $C_{1-4}$  アルキルオキシ基」、「 $-OR^{a1}$ 」、「 $-SR^{a1}$ 」、「 $-NR^{a1}R^{a2}$ 」、「 $-SO_2R^{a3}$ 」、「 $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ 」及び「 $-NR^{a1}COR^{a3}$ 」であり、特に好ましくは上記定義の「ハロゲン原子」である。  
 15 ここで環 Cy として更に好ましくは、



(式中、 $R^{6'}$ 、 $R^{6''}$  及び  $R^{6'''}$  は、水素原子及び上記定義の「グループ A」から選ばれる置換基であり、 $R^4$  及び  $R^5$  は上記定義の通り。) である。

- $R^4$  として好ましくは、フェニル基、上記定義の「ハロゲン原子」、上記定義の「 $C_{1-4}$  アルキル基」、上記定義の「ハロ  $C_{1-4}$  アルキルオキシ基」、上記定義の「 $-OR^{a1}$ 」、  
 20 上記定義の「 $-NR^{a1}R^{a2}$ 」、上記定義の「 $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ 」、上記定

義の「 $-NR^{a1}COR^{a3}$ 」、上記定義の「 $-SO_2R^{a3}$ 」、上記定義の「 $-COOR^{a1}$ 」及び上記定義の「 $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$ 」であり、

- 更に好ましくは「ハロゲン原子」、「 $C_{1-4}$ アルキル基」、「ハロ  $C_{1-4}$ アルキルオキシ基」、「 $-OR^{a1}$ 」及び「 $-NR^{a1}R^{a2}$ 」であり、特に好ましくは上記定義の「ハロゲン原子」であり、

- $R^5$ として好ましくは、水素原子、シアノ基、ニトロ基、上記定義の「ハロゲン原子」、上記定義の「 $C_{1-4}$ アルキル基」、上記定義の「ハロ  $C_{1-4}$ アルキル基」、上記定義の「 $-OR^{a1}$ 」、上記定義の「 $-SR^{a1}$ 」、上記定義の「 $-NR^{a1}R^{a2}$ 」、上記定義の「 $-CONR^{a1}R^{a2}$ 」、上記定義の「 $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ 」及び上記定義の「 $-NR^{a1}COR^{a3}$ 」であり、

更に好ましくは、水素原子、「ハロゲン原子」及び「 $C_{1-4}$ アルキル基」であり、特に好ましくは「ハロゲン原子」である。

- $R^6$ として好ましくは、「ハロゲン原子」、上記定義の「 $C_{1-4}$ アルキル基」、上記定義の「 $-SO_2R^{a3}$ 」、上記定義の「 $-OR^{a1}$ 」及び上記定義の「 $-SR^{a1}$ 」であり、更に好ましくは「ハロゲン原子」である。

- $R^{6'}$ 及び $R^{6''}$ として好ましくは、それぞれ同一又は異なって、水素原子及び上記定義の「ハロゲン原子」であり、 $R^{6'}$ として好ましくは、水素原子、上記定義の「ハロゲン原子」、上記定義の「 $C_{1-4}$ アルキル基」、上記定義の「 $-SO_2R^{a3}$ 」、上記定義の「 $-OR^{a1}$ 」及び上記定義の「 $-SR^{a1}$ 」であり、更に好ましくは、水素原子、「ハロゲン原子」、上記定義の「 $C_{1-4}$ アルキル基」及び上記定義の「 $-SR^{a1}$ 」であり、更に好ましくは水素原子である。

- $R^1$ として好ましくは、上記定義の「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い  $C_{3-10}$ 炭素環基」、上記定義の「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基」、上記定義の「 $-OR^{a4}$ 」(ここで、具体的に好ましくは、メトキシ基である。)、上記定義の「 $-NR^{a4}R^{a5}$ 」(ここで、具体的に好ましくは、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基及びジメチルアミノ基である。)、上記定義の「 $-NR^{a4}COR^{a6}$ 」(ここで、具体的に好ましくは、アセチルアミノ基である。)、上記定義の「 $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$ 」(ここで、具体的に好ましくは、メチルスルホニルアミノ基及びN-メチル-

N-（メチルスルホニル）アミノ基である。） 、上記定義の「 $-NR^{a5}COOR^{a6}$ 」（ここで、具体的に好ましくは、メトキシカルボニルアミノ基である。）及び上記定義の「ハロゲン原子及びグループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い  $C_{1-10}$  アルキル基」であり、更に好ましくは、上記定義の「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い  $C_{3-10}$  炭素環基」及び「ハロゲン原子及びグループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い  $C_{1-10}$  アルキル基」であり、更に好ましくは上記定義の「ハロゲン原子及びグループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い  $C_{1-10}$  アルキル基」である。

10  $R^2$ として好ましくは、水素原子である。

$R^{31}$ として好ましくは、水素原子、シアノ基、上記定義の「ハロゲン原子」、ヒドロキシ基及び上記定義の「 $C_{1-4}$  アルコキシ基」であり、更に好ましくは水素原子、シアノ基、上記定義の「ハロゲン原子」及び上記定義の「 $C_{1-4}$  アルコキシ基」であり、更に好ましくは、水素原子、シアノ基、及び上記定義の「 $C_{1-4}$  アルコキシ基」

15 であり、特に好ましくは、水素原子である。

$R^{32}$ として好ましくは、水素原子、シアノ基、上記定義の「ハロゲン原子」、上記定義の「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基」、上記定義の「ハロゲン原子及びグループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い  $C_{1-10}$  アルキル基」、上記定義の「 $-OR^{a7}$ 」、上記定義の「 $-SR^{a7}$ 」、上記定義の「 $-NR^{a7}R^{a8}$ 」、上記定義の「 $-COOR^{a10}$ 」及び上記定義の「 $-N=CH-NR^{a10}R^{a11}$ 」であり、更に好ましくは、水素原子、上記定義の「 $-OR^{a7}$ 」、上記定義の「 $-SR^{a7}$ 」又は上記定義の「 $-NR^{a7}R^{a8}$ 」であり、更に好ましくは、水素原子又は上記定義の「 $-OR^{a7}$ 」であり、特に好ましくは、「 $-OR^{a7}$ 」である。

25  $R^{33}$ として好ましくは、水素原子、上記定義の「ハロゲン原子およびグループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い  $C_{1-10}$  アルキル基」、上記定義の「 $-OR^{a7}$ 」及び上記定義の「 $-NR^{a7}R^{a8}$ 」であり、更に好ましくは、水素原子、上記定義の「 $-OR^{a7}$ 」又は上記定義の「 $-NR^{a7}R^{a8}$ 」であり、更に好ましくは、水素原子又は上記定義の「 $-OR^{a7}$ 」であり、特に好ましくは、水素原子

である。

$R^{32}$  と  $R^{33}$  は、いずれか一方が水素原子、他方が上記定義の「 $-OR^{37}$ 」である場合が好ましい。

$R^{31}$  が水素原子であって、 $R^{32}$  或いは  $R^{33}$  が水素原子以外である場合が好ましい。

- 5      また、「製薬上許容されるその塩」とは、上記一般式 [I] 及び [II] で示される化合物と無毒の塩を形成するものであればいかなる塩でもよく、例えば塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸；又はシュウ酸、マロン酸、クエン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、グルコン酸、アスコルビン酸、メチルスルホン酸、ベンジルスルホン酸等の有機酸；又は水酸化
- 10    ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化アンモニウム等の無機塩基；又はメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、グアニジン、コリン、シンコニン等の有機塩基；又はリジン、アルギニン、アラニン等のアミノ酸と反応させることにより得ることができる。なお、本発明に
- 15    においては各化合物の含水物或るいは水和物及び溶媒和物も包含される。

- また、上記一般式 [I] 及び [II] で示される化合物においては、種々の異性体が存在する。例えば、幾何異性体として E 体及び Z 体が存在し、また、不斉炭素原子が存在する場合は、これらに基づく立体異性体としての鏡像異性体及びジアステレオマーが存在し、互変異性体が存在し得る。従って、本発明の範囲にはこれら
- 20    すべての異性体及びそれらの混合物が包含される。本発明化合物においては、種々の異性体、副産物、代謝物、プロドラッグから単離・精製されたものが好ましく、純度が 90% 以上のものが好ましく、95% 以上のものが更に好ましい。

なお、本発明においては各化合物のプロドラッグ及び代謝物も包含される。

- 「プロドラッグ」とは、化学的又は代謝的に分解し得る基を有し、生体に投与された後、元の化合物に復元して本来の薬効を示す本発明化合物の誘導体であり、共
- 25    有結合によらない複合体及び塩を含む。

プロドラッグは、例えば、経口投与における吸収改善のため、或いは、標的部位へのターゲティングのために利用される。

修飾部位としては本発明化合物中の水酸基、カルボキシル基、アミノ基、チオー



ル基などの反応性の高い官能基が挙げられる。

水酸基の修飾基として具体的には、アセチル基、プロピオニル基、イソブチリル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、4-メチルベンゾイル基、ジメチルカルバモイル基、スルホ基等が挙げられる。カルボキシル基の修飾基として具体的には、エチル基、ピバロイルオキシメチル基、1-(アセチルオキシ)エチル基、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル基、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル基、カルボキシルメチル基、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル基、フェニル基、o-トリル基等が挙げられる。アミノ基の修飾基として具体的には、ヘキシルカルバモイル基、3-メチルチオ-1-(アセチルアミノ)プロピルカルボニル基、1-スルホ-1-(3-エトキシ-4-ヒドロキシフェニル)メチル基、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル基等が挙げられる。

本発明化合物は、抗HIV剤、インテグラーゼ阻害剤、抗ウイルス剤等として、哺乳動物（ヒト、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル等）に投与することができる。

本発明化合物を医薬製剤として用いる場合、通常それ自体公知の製薬上許容される担体、賦形剤、希釈剤、増量剤、崩壊剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、芳香剤、着色剤、甘味剤、粘稠剤、矯味剤、溶解補助剤、その他添加剤、具体的には水、植物油、エタノール又はベンジルアルコール等のアルコール、ポリエチレングリコール、グリセロールトリアセテート、ゼラチン、ラクトース、デンプン等の炭水化物、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラノリン、ワセリン等と混合して、常法により錠剤、丸剤、散剤、顆粒、坐剤、注射剤、点眼剤、液剤、カプセル剤、トローチ剤、エアゾール剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤等の形態となすことにより、全身的或いは局所的に、経口若しくは非経口で投与することができる。

投与量は年齢、体重、症状、治療効果、投与方法等により異なるが、通常、成人ひとり当たり、1回に0.01mg乃至1gの範囲で、1日1回乃至数回が、経口或いは静脈注射等の注射剤の形で投与される。

抗HIV剤は、一般に、一時的なウイルス増殖の抑制のみでなく、再びウイルス

が増殖しない様にその効果を持続させることが必要である。従って、長期投与が必要とされ、また、夜間等の長時間に渡り効果を持続させるためには一回の投与量を多くせざるを得なくなる場合も多い。これらの長期・大量投与は、副作用が生じる危険性を増加させる。

- 5 従って、本発明の4-オキソキノリン化合物においては、好ましい態様の一つとして経口投与による吸収性が高いものが挙げられ、また、投与された化合物の血中濃度が長時間維持されるものが挙げられる。

- 「エイズの予防」とは、例えば検査等によりHIVが検出された人であってエイズの症状が現われていない人に対し薬剤を投与すること、或いはエイズの治療後、  
 10 その症状が改善された人であってHIVが根絶されておらずエイズの再発が懸念される人に対し薬剤を投与すること、感染の危険性を危惧してHIV感染前に薬剤を投与することが挙げられる。

- 多剤併用療法に用いられる「他の抗HIV剤」及び「他の抗HIV活性物質」としては、抗HIV抗体、HIVワクチン、インターフェロン等の免疫増強剤、HIV  
 15 Vリボザイム、HIVアンチセンス薬、逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、ウイルスの認識する宿主細胞の結合レセプター（CD4、CXCR4、CCR5等）とウイルスとの結合阻害剤等が挙げられる。

- HIV逆転写酵素阻害剤として具体的には、レトロビル(R)（ジドブジン）、エピビル(R)（ラミブジン）、ゼリット(R)（サニルブジン）、ヴァイデックス  
 20 (R)（ジダノシン）、ハイビッド(R)（ザルシタビン）、ザイアジェン(R)（硫酸アバカビル）、ビラミューン(R)（ネビラピン）、ストックリン(R)（エファビレンツ）、レスクリプター(R)（メシル酸デラビルジン）、コンビビル(R)（ジドブジン+ラミブジン）、Trizivir(R)（硫酸アバカビル+ラミブジン+ジドブジン）、また、Coactinon(R)（エミビリン）、Phosphono-  
 25 vir(R)、Coviracil(R)、alovudine（3'-フルオロ-3'-デオキシチミジン）、Thiovir（チオホスホノギ酸）、カブラビルン（5-[(3,5-ジクロロフェニル)チオ]-4-イソプロピル-1-(4-ピリジルメチル)イミダゾール-2-メタノールカルバミン酸）、Tenofovir disoproxilフマル酸塩（(R)-[[2-(6-アミノ-9H-プ

リン-9-イル)-1-メチルエトキシ]メチル]ホスホン酸 ビス(イソプロポキシカルボニルオキシメチル)エステル フマル酸塩)、DPC-083 ((4S)-6-クロロ-4-[(1E)-シクロプロピルエチニル]-3,4-ジヒドロ-4-トリフルオロメチル-2(1H)-キナゾリノン)、DPC-961 ((4S)-6-クロロ-4-(シクロプロピルエチニル)-3,4-ジヒドロ-4-(トリフルオロメチル)-2(1H)-キナゾリノン)、DAPD ((-)-β-D-2,6-ジアミノプリン ジオキソラン)、Immunocal、MSK-055、MSA-254、MSH-143、NV-01、TMC-120、DPC-817、GS-7340、TMC-125、SPD-754、D-A4FC、capravirine、UC-781、emtricitabine、alovudine、Phosphazid、UC-781、BCH-10618、DPC-083、Etravirine、BCH-13520、MIV-210、Abacavir sulfate/lamivudine、GS-7340、GW-5634、GW-695634等が挙げられる。ここで、(R)は登録商標を示し(以下同様)、その他薬剤名称は一般名を示す。

また、HIVプロテアーゼ阻害剤として具体的には、クリキシバン(R) (硫酸インジナビルエタノール付加物)、サキナビル、インビラーゼ(R) (メシル酸サキナビル)、ノービア(R) (リトナビル)、ビラセプト(R) (メシル酸ネルフィナビル)、ロピナビル、プローゼ(R) (アンブレナビル)、カレトラ(R) (リトナビル+ロピナビル)、また、mozenavir dimesylate ([4R-(4α,5α,6β)]-1,3-ビス[(3-アミノフェニル)メチル]ヘキサヒドロ-5,6-ジヒドロキシ-4,7-ビス(フェニルメチル)-2H-1,3-ジアゼピン-2-オン ニメタンスルホン酸塩)、tipranavir (3'-[(1R)-1-[(6R)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-6-フェニルエチル-6-プロピル-2H-ピラン-3-イル]プロピル]-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジンスルホン酸アミド)、lasinavir (N-[5(S)-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4(S)-ヒドロキシ-6-フェニル-2(R)-(2,3,4-トリメトキシベンジル)ヘキサノイル]-L-バリン 2-メトキシエチレンアミド)、KNI-272 ((R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2

-ヒドロキシ-3-N-[(R)-2-N-(イソキノリン-5-イルオキシアセチル)アミノ-3-メチルチオプロパノイル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-5, 5-ジメチル-1, 3-チアゾリジン-4-カルボキサミド)、GW-433908、TMC-126、DPC-681、buckminsterfullerene、MK-944A (MK944 (N-(2(R)-ヒドロキシ-1(S)-インダニル)-2(R)-フェニルメチル-4(S)-ヒドロキシ-5-[4-(2-ベンゾ[b]フラニルメチル)-2(S)-(tert-ブチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル]ペンタナミド) + 硫酸インジナビル)、JE-2147 ([2(S)-オキソ-4-フェニルメチル-3(S)-[(2-メチル-3-オキシ)フェニルカルボニルアミノ]-1-オキサブチル]-4-[(2-メチルフェニル)メチルアミノ]カルボニル-4(R)-5, 5-ジメチル-1, 3-チアゾール)、BMS-232632 ((3S, 8S, 9S, 12S)-3, 12-ビス(1, 1-ジメチルエチル)-8-ヒドロキシ-4, 11-ジオキソ-9-(フェニルメチル)-6-[4-(2-ピリジニル)フェニル]メチル]-2, 5, 6, 10, 13-ペンタアザテトラデカンジカルボン酸 ジメチルエステル)、DMP-850 ((4R, 5S, 6S, 7R)-1-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イルメチル)-4, 7-ジベンジル-3-ブチル-5, 6-ジヒドロキシペルヒドロ-1, 3-ジアゼピン-2-オン)、DMP-851、RO-0334649、Nar-DG-35、R-944、VX-385、TMC-114、Tipranavir、Fosamprenavir sodium、Fosamprenavir calcium、Darunavir、GW-0385、R-944、RO-033-4649、AG-1859等が挙げられる。

また、HIVインテグラーゼ阻害剤として、S-1360、L-870810等、DNAポリメラーゼ阻害剤或いはDNA合成阻害剤として、ホスカビル(R)、ACH-126443 (L-2', 3'-ジデヒドロ-ジデオキシ-5-フルオロシチジン)、エンテカビル ((1S, 3S, 4S)-9-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)-2-メチレンシクロペンチル]グアニン)、calanolide A ([10R-(10 $\alpha$ , 11 $\beta$ , 12 $\alpha$ )]-11, 12-ジヒドロ-12-ヒドロキシ-6, 6, 10, 11-テトラメチル-4-プロピル-2H, 6H, 10H-ベンゾ[1, 2-b:3, 4-b':5, 6-b'']トリピラン-2-オン)、calanolide B、NSC

-674447 (1,1'-アゾビスホルムアミド)、Iscador (viscum album 抽出物)、Rubitecan等、HIVアンチセンス薬として、HGTV-43、GEM-92等、抗HIV抗体或いはその他の抗体として、NM-01、PRO-367、KD-247、Cytolin(R)、TNX-355 (CD4抗体)、AGT-1、PRO-140 (CCR5抗体)、Anti-CTLA-4 MA b等、HIVワクチン或いはその他のワクチンとして、ALVAC(R)、AIDSVAX(R)、Remune(R)、HIV gp41 ワクチン、HIV gp120 ワクチン、HIV gp140 ワクチン、HIV gp160 ワクチン、HIV p17 ワクチン、HIV p24 ワクチン、HIV p55  
10 ワクチン、AlphaVax Vector System、canarypox gp160 ワクチン、AntiTat、MVA-F6 Nefワクチン、HIV rev ワクチン、C4-V3ペプチド、p2249f、VIR-201、HGP-30W、TBC-3B、PARTICLE-3B等、Antiferon (インターフェロン- $\alpha$  ワクチン) 等、インターフェロン或いはインターフェロンアゴニストとして、スミフェロン(R)、MultiFeron(R)、インターフェロン- $\tau$ 、Reticulose、ヒト白血球インターフェロン $\alpha$ 等、CCR5アンタゴニストとしてSCH-351125等、HIV p24に作用する薬剤として、GPG-NH2 (グリシル-プロリル-グリシンアミド) 等、HIV融合阻害剤として、FP-21399 (1,4-ビス[3-[(2,4-ジクロロフェニル)カルボ  
20 ニルアミノ]-2-オキソ-5,8-ジナトリウムスルホニル]ナフチル-2,5-ジメトキシフェニル-1,4-ジヒドラゾン)、T-1249、Synthetic Polymeric Construction No3、pentafuside、FP-21399、PRO-542、Enfuvirtide等、IL-2 アゴニスト或いはアンタゴニストとして、インターロイキン-2、イムネース  
25 (R)、Proleukin(R)、Multikine(R)、Ontak(R)等、TNF- $\alpha$  アンタゴニストとして、Thalomid(R) (サリドマイド)、レミケード(R) (インフリキシマブ)、硫酸化カードラン等、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤として、Bucast(R)等、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤として、ペルデシン (2-アミノ-4-オキソ-3H,5H-7-[(3-ペリジル)メ

- チル]ピロロ[3, 2-d]ピリミジン) 等、アポトーシスアゴニスト或いは阻害剤として、アーキン Z(R)、Panavir(R)、Coenzyme Q10 (2-デカ(3-メチルー2-ブテニレン)-5, 6-ジメトキシ-3-メチルーp-ベンゾキノン) 等、コリンエステラーゼ阻害剤として、Cognex(R)等、免疫調節薬として、Imunox(R)、Prokine(R)、Met-enkephalin (6-de-L-アルギニン-7-de-L-アルギニン-8-de-L-バリンアミド-アドレノルフィン)、WF-10 (テトラクロロデカオキシドの10倍希釈液)、Perthon、PRO-542、SCH-D、UK-427857、AMD-070、AK-602等が挙げられる。
- 10 その他、ノイロトロピン(R)、ライダコール(R)、アンサー20(R)、Ampligen(R)、Anticort(R)、Inactivin(R)等、PRO-2000、Rev M10遺伝子、HIV特異的細胞障害性T細胞(CTL免疫治療、ACTGプロトコール080治療、CD4- $\kappa$  遺伝子治療)、SCA結合蛋白、RBC-CD4複合体、Motexafin gadolinium、GEM-92、CNI-1493、(±)-FTC、Ushercell、D2S、BufferGel(R)、VivaGel(R)、Glyminox vaginal gel、ラウリル硫酸ナトリウム、2F5、2F5/2G12、VRX-496、Ad5gag2、BG-777、IGIV-C、BILR-255等が挙げられる。
- 20 本発明化合物との多剤併用療法に用いられる「他の抗HIV剤」及び「他の抗HIV活性物質」として好ましくは、逆転写酵素阻害剤及びプロテアーゼ阻害剤である。2剤若しくは3剤、或いはそれ以上の薬剤を併用することができるが、この時、作用メカニズムの異なる薬剤の組合せは好ましい態様の一つである。また、副作用の重複しない薬剤の選択が好ましい。
- 25 具体的な薬剤の組合せとしては、エファビレンツ、テノフォビル、エムトリシタビン、インジナビル、ネルフィナビル、アタザナビル、リトナビル+インジナビル、リトナビル+ロピナビル、リトナビル+サキナビル、ジダノシン+ラミブジン、ジドブジン+ジダノシン、スタブジン+ジダノシン、ジドブジン+ラミブジン、スタブジン+ラミブジン、エムトリーバからなる群と本発明の4-オキソキノリン化合

物 [ I ] の組み合わせが挙げられる (Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. August 13, 2001) 。特に好ましくは、エファビレンツ、インジナビル、ネルフィナビル、

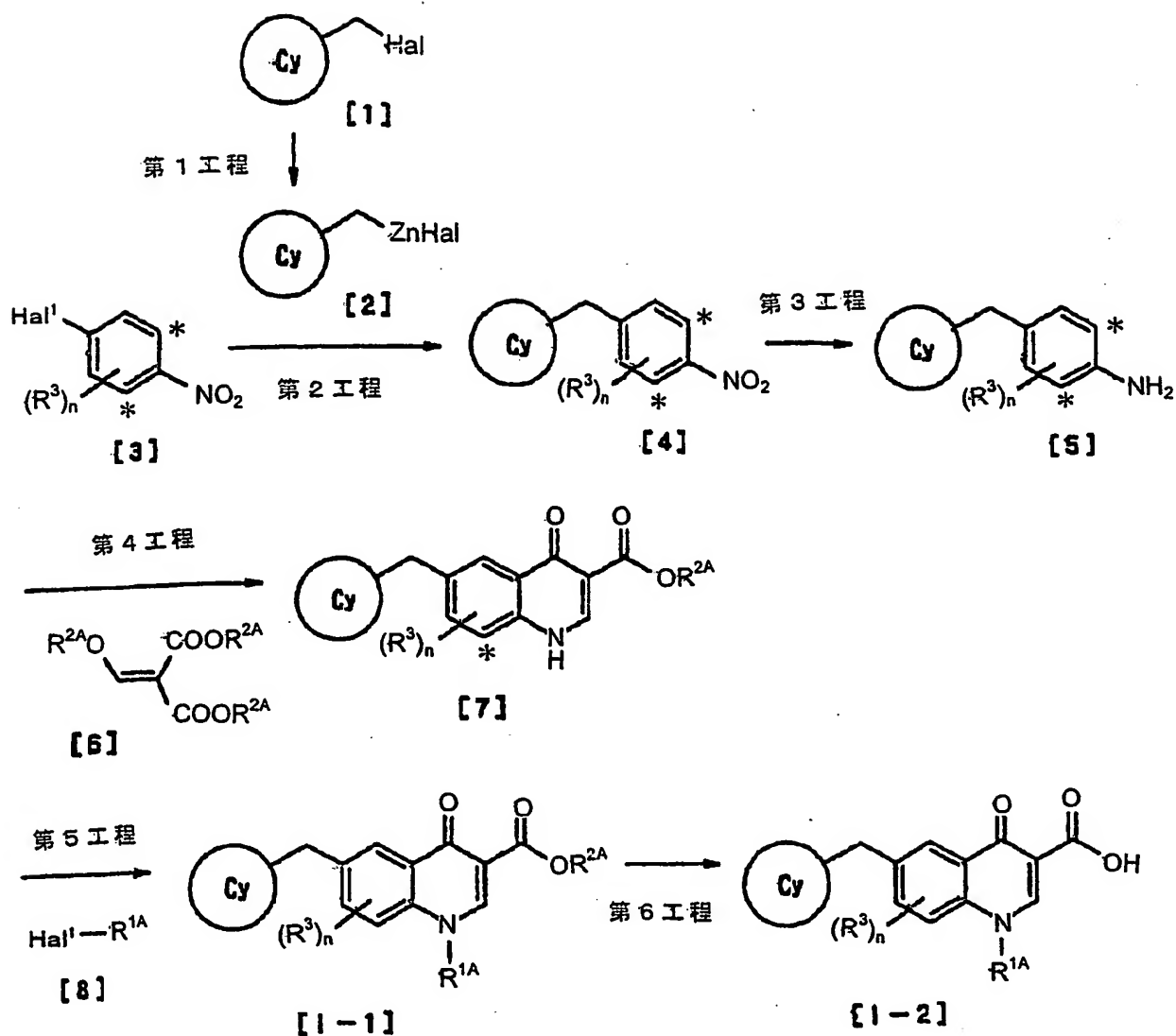
- 5 テノフォビル、エムトリシタビン、ジドブジン、ラミブジンとの組み合わせによる  
2 剤併用、及び、ジドブジン+ラミブジン、テノフォビル+ラミブジン、テノフォ  
ビル+ジドブジン、テノフォビル+エファビレンツ、テノフォビル+ネルフィナビ  
ル、テノフォビル+インジナビル、テノフォビル+エムトリシタビン、エムトリシ  
10 タビン+ラミブジン、エムトリシタビン+ジドブジン、エムトリシタビン+エファ  
ビレンツ、エムトリシタビン+ネルフィナビル、エムトリシタビン+インジナビル、  
ネルフィナビル+ラミブジン、ネルフィナビル+ジドブジン、ネルフィナビル+エ  
ファビレンツ、ネルフィナビル+インジナビル、エファビレンツ+ラミブジン、エ  
ファビレンツ+ジドブジン、エファビレンツ+インジナビルとの組み合わせによる  
3 剤併用である。

- 次に、本発明の実施に用いる化合物の製造方法の一例を説明する。しかしながら、  
15 本発明化合物の製造方法はこれらに限定されるものではない。

本製法に記載はなくとも、必要に応じて官能基に保護基を導入し、後工程で脱保  
護を行う、官能基を前駆体として各工程に処し、しかるべき段階で所望の官能基に  
変換する、各製法及び工程の順序を入れ替えるなどの工夫により効率よい製造を実  
施すればよい。

- 20 また、各工程において、反応後の処理は通常行われる方法で行えばよく、単離精  
製は、必要に応じて、結晶化、再結晶化、蒸留、分液、シリカゲルクロマトグラフ  
ィー、分取HPLC等の慣用される方法を適宜選択し、また組み合わせで行えばよ  
い。

製法 1 - 1



- (式中、Hal は塩素原子及び臭素原子等のハロゲン原子であり、Hal<sup>1</sup>は臭素原子及びヨウ素原子等のハロゲン原子であり、R<sup>1A</sup>は上記定義の「ハロゲン原子及びグループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良いC<sub>1-10</sub>アルキル基」である。R<sup>2A</sup>は上記定義の「C<sub>1-4</sub>アルキル基」であり、ここでメチル基及びエチル基が好ましく、化合物[6]において、各R<sup>2A</sup>は異なってもよいが、同一であることが好ましい。(R<sup>3</sup>)<sub>n</sub>は、R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>、R<sup>33</sup>の何れかの置換基であって、それぞれ同一又は異なってもよく、nは1乃至3の整数であり、ここで、置換基R<sup>3</sup>は\*位置の両方同時には置換しない。その他の記号は前述の通りである。)

第1工程



アルゴン又は窒素気流下、溶媒中、加熱下、亜鉛末と 1, 2-ジブromoエタンを反応させた後、トリメチルシリルクロリドを加え反応させる。次いで、反応液に化合物 [1] 溶液を加え反応させることにより、化合物 [2] を得ることができる。

溶媒として好ましくは、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメ  
5 トキシエタン、テトラヒドロフラン (THF) 等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒等が挙げられる。

## 第 2 工程

化合物 [2] を溶媒中、触媒の存在下、必要に応じてトリフェニルホスフィン、トリ (2-フリル) ホスフィン等の配位子の存在下、アルゴン又は窒素気流下、冷  
10 却乃至加熱下で化合物 [3] と反応させることにより化合物 [4] を得ることができる。

触媒としては、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム、ジクロロビス (ベンゾニトリル) パラジウム、ジクロロエチレンジアミンパ  
15 ラジウム、酢酸パラジウム、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム等のパラジウム触媒、ニッケル触媒等が挙げられる。

溶媒として好ましくは、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメ  
トキシエタン、テトラヒドロフラン (THF) 等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒等が挙げられる。

## 20 第 3 工程

化合物 [4] を、中性又はアルカリ性で亜鉛又は鉄；鉄と酸；スズ又は塩化スズ (II) と濃塩酸；硫化アルカリ；アルカリ性ヒドロサルファイト等により還元する、水素雰囲気下、接触還元を行う等の常法により還元することにより化合物 [5] を得ることができる。

25 例えば、化合物 [4] に、冷却下、酢酸及び亜鉛末を加え、室温で反応させることにより化合物 [5] を得ることができる。又は、THF 及びメタノールの混合溶媒中、水素雰囲気下、化合物 [4] の溶液にパラジウム-炭素を加え、室温で反応させることにより化合物 [5] を得ることができる。

## 第 4 工程

化合物〔5〕を溶媒中、加熱下、化合物〔6〕と反応させる。

溶媒としては、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒若しくはそれらの混合溶媒が挙げられる。

次いで、溶媒を留去後、残渣をジフェニルエーテル、ジフェニルエーテルとジフェニルとの混合物、例えばDowtherm A（商標登録名、Fluka）等の溶媒中、加熱下で反応させることにより化合物〔7〕を得ることができる。

#### 第5工程

化合物〔7〕を、溶媒中、塩基の存在下、化合物〔8〕と反応させることにより、化合物〔I-1〕を得ることができる。

塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等が挙げられ、好ましくは炭酸カリウムである。

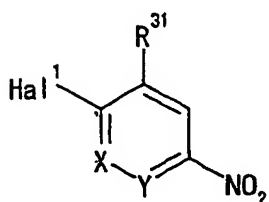
溶媒としては、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の極性溶媒若しくはそれらの混合溶媒が挙げられる。

#### 第6工程

化合物〔I-1〕を溶媒中、室温乃至加熱下、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の塩基性条件下、或は、塩酸、硫酸等の酸性条件下で加水分解することにより化合物〔I-2〕を得ることができる。

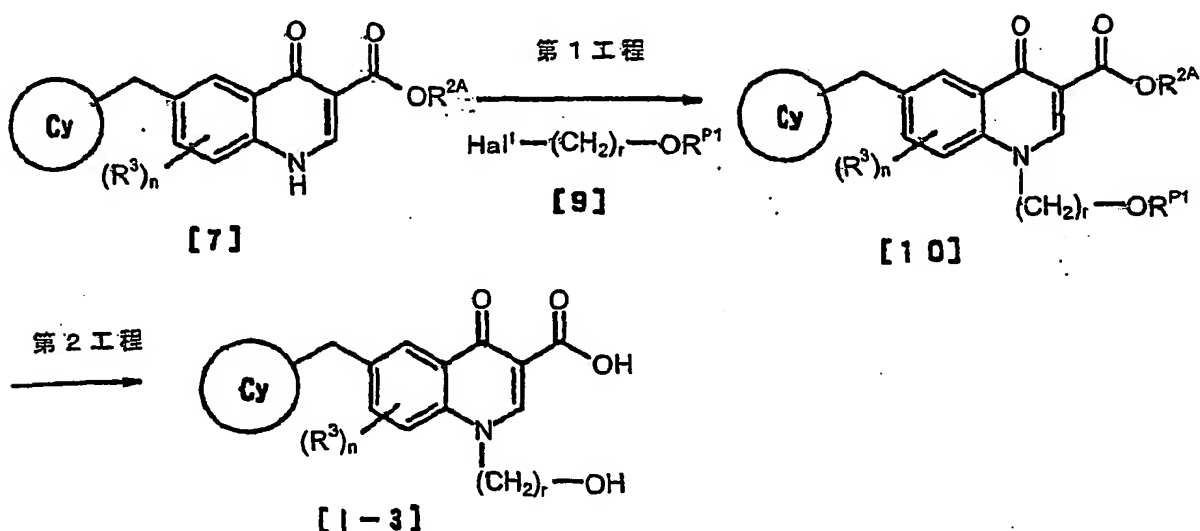
溶媒としては、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の極性溶媒；水若しくはそれらの混合溶媒が挙げられる。

化合物 [3] に換えて



で表される化合物 [20] を用いて、製法 1-1 と同様な反応を行うことにより化合物 [I] を得ることができる。

5 製法 1-2 水酸基の保護基を導入した化合物 [9] を用いた製法例。



(式中、 $r$  は 1 乃至 6 の整数であり、 $R^{P1}$  は水酸基の保護基であり、その他の記号は前述の通りである。)

第 1 工程

- 10 製法 1-1 と同様にして得られる化合物 [7] と化合物 [9] を、製法 1-1 の工程 5 と同様にして反応させることにより、化合物 [10] を得ることができる。

第 2 工程

化合物 [10] を常法により脱保護することにより、化合物 [I-3] を得ることができる。

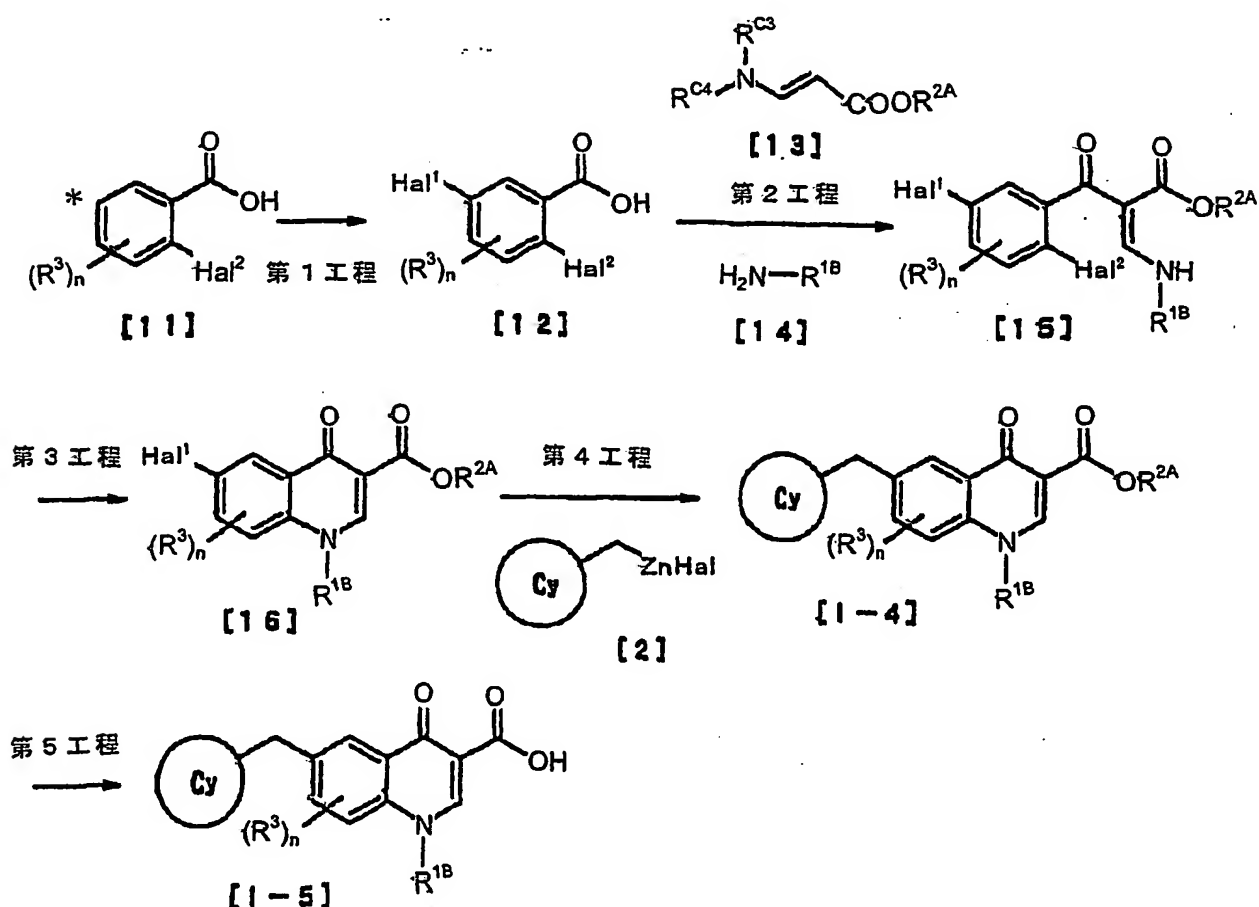
- 15 水酸基の保護基としては、アセチル基、メチルオキシカルボニル基、メトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基等が挙げられる。

例えば、 $R^{P1}$  がアセチル基又はメチルオキシカルボニル基の場合、水酸化ナトリ

ウム、水酸化カリウム等の塩基の存在下、加熱下、反応させることで脱保護することができる。濃塩酸を加え加熱する、濃アンモニア中加熱する等の処理を施してもよい。

- 例えば、 $R^{P1}$  が *tert*-ブチルジメチルシリル基の場合、室温下、THF中、
- 5 テトラブチルアンモニウムフルオリドで処理をする、又は、THF中、水酸化ナトリウムの存在下、加熱処理する、或るいは室温乃至加温下、酢酸-水-THFで処理をする等の方法を用い脱保護すればよい。本工程では、 $R^{P1}$  の脱保護と  $R^{2A}$  の加水分解を2段階に分けることもできる。

#### 製法2-1



〔式中、 $Hal^2$  はハロゲン原子であり、好ましくはフッ素原子又は塩素原子であり、 $R^{C3}$  及び  $R^{C4}$  は、それぞれ同一若しくは異なって、メチル基、エチル基等の低級アルキル基であり、 $R^{1B}$  は、上記定義の「ハロゲン原子及びグループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い  $C_{1-10}$  アルキル基」、上記定義の

「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い  $C_{3-10}$  炭素

環基」、上記定義の「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基」又は上記定義の「 $-OR^{a4}$ 」であり、その他の記号は前述の通りであり、ここで、置換基 $R^3$ は\*位置には置換しない。)

### 第1工程

- 5      ここで、 $Hal^1$ は臭素或いはヨウ素であることが好ましく、常法のハロゲン化によって化合物[12]を得ることができる。

例えば、化合物[11]を、室温乃至加熱下、トリフルオロメタンスルホン酸、酢酸、濃硫酸、DMF等の溶媒中、N-ブロモスクシンイミド、N-ヨードスクシンイミド等のハロゲン化剤と反応させることにより化合物[12]を得ることができ  
10    きる。

### 第2工程

- 化合物[12]を、トルエン、キシレン等の炭化水素系；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル等の溶媒中、加熱下、塩化オキサリル、塩化チオニル等のハロゲン化剤を加え反応  
15    させること等の常法により酸ハライドを得る。

ここで、例えば、ハロゲン化剤として塩化チオニルを用いる場合、触媒量のDMFを加えても良い。

- 次いで、溶媒中、室温乃至加熱下、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、ペリジン等の塩基の存在下、化合物[13]を加え反応させ、  
20    次いで、室温乃至加熱下、化合物[14]と反応させることにより化合物[15]を得ることができる。

- 溶媒としては、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、  
25    テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；アセトニトリル等の極性溶媒；酢酸エチル若しくはそれらの混合溶媒が挙げられる。

### 第3工程

化合物[15]を、溶媒中、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、カリウムtert-ブトキシド、水素化ナトリ

ウム、水素化カリウム等の塩基の存在下、反応させることにより化合物〔16〕を得ることができる。

- また、好ましい製法のひとつとして、化合物〔15〕を、溶媒中、1, 8-ジアザシクロ〔5. 4. 0〕-7-ウンデセンの存在下、室温から加温下で反応させることにより化合物〔16〕を得ることもできる。

- 溶媒としては、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の極性溶媒若しくはそれらの混合溶媒が挙げられる。

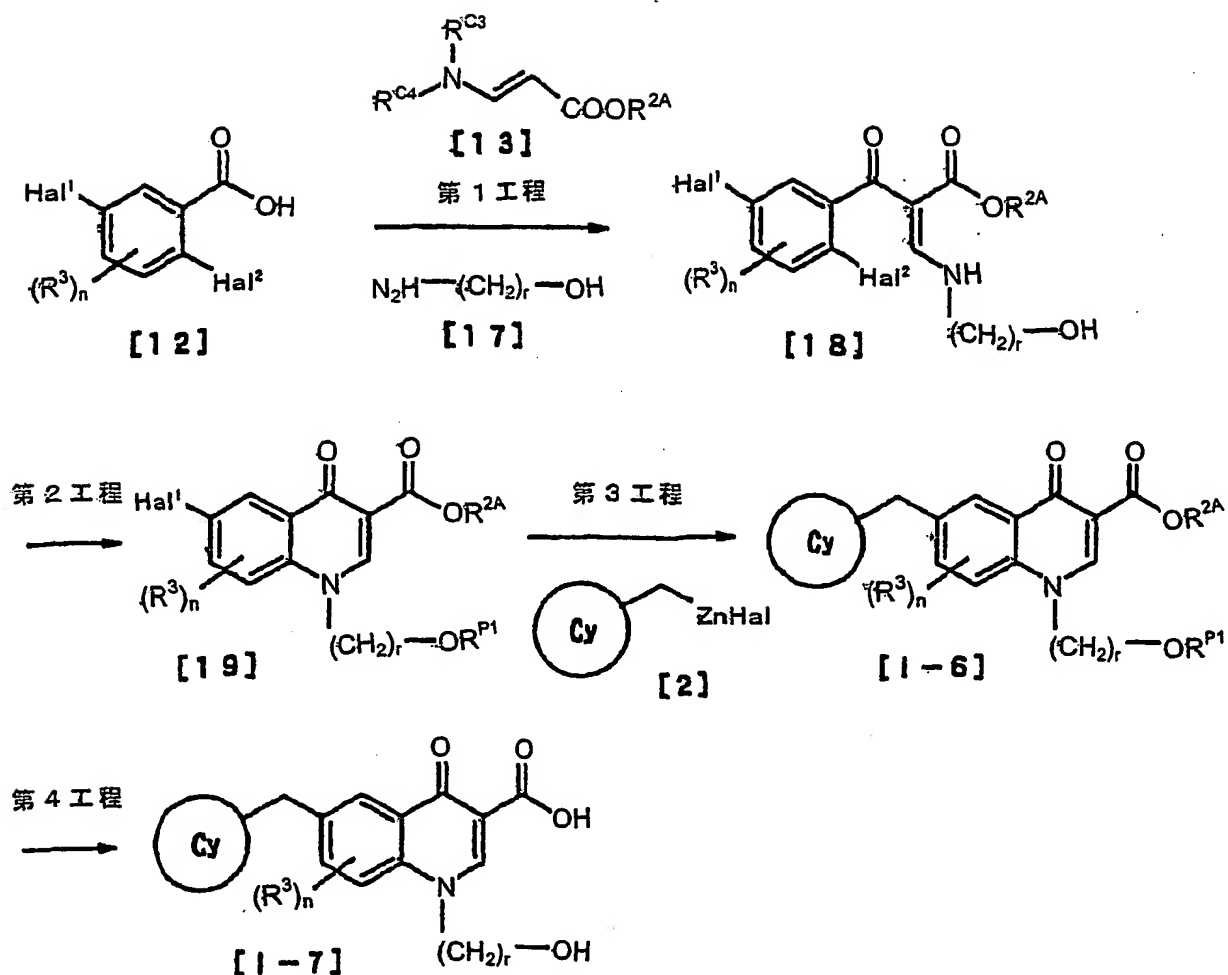
#### 第4工程

化合物〔16〕を、製法1-1の第2工程と同様にして、化合物〔2〕と反応させることにより化合物〔I-4〕を得ることができる。

#### 第5工程

- 15 化合物〔I-4〕を、製法1-1の第6工程と同様にして、加水分解させることにより化合物〔I-5〕を得ることができる。

製法2-2 水酸基の保護基の導入・脱保護工程を含む製法例。



(式中、各記号は前述の通りである。)

#### 第1工程

- 5 製法2-1の第1工程と同様にして得られる化合物[12]を、製法2-1の第2工程と同様にして、化合物[13]及び化合物[17]と反応させることにより化合物[18]を得ることができる。

#### 第2工程

- 10 常法によって化合物[18]の水酸基に保護基を導入し、次いで製法2-1の第3工程と同様にして環化することにより化合物[19]を得ることができる。

また、化合物[18]を製法2-1の第3工程と同様にして環化し、次いで常法によって水酸基に保護基を導入することにより化合物[19]を得ることもできる。

例えば、 $R^{P1}$ がtert-ブチルジメチルシリル基の場合、化合物[18]をDMF又はトルエン溶媒中、イミダゾール及びtert-ブチルジメチルシリルクロ

リドを室温で反応させればよい。

また、 $R^{P1}$  がメトキシカルボニル基の場合、化合物 [18] をクロロホルム溶媒中、冷却乃至室温で、ピリジン、クロロ炭酸メチルと反応させればよい。

- 化合物 [17] に換えて、 $NH_2-R^{1A'}$  (ここで  $R^{1A'}$  は、少なくとも 1 つの水酸基により置換されても良い  $C_{1-10}$  アルキル基である。) であっても同様な製法を用いることができる。

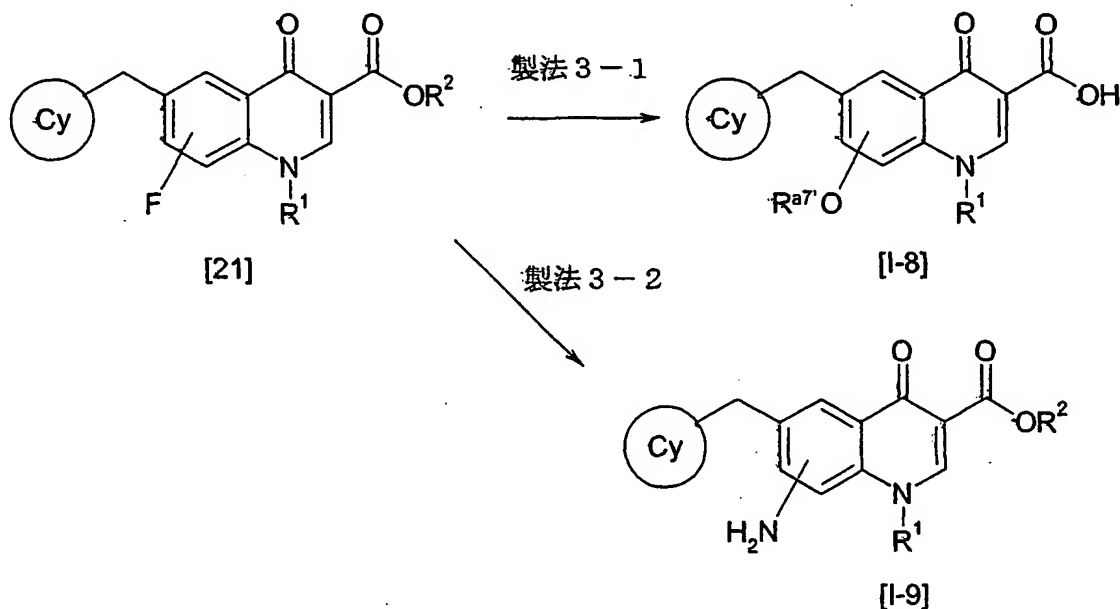
### 第3工程

化合物 [19] を、製法 1-1 の第2工程と同様にして、化合物 [2] と反応させることにより化合物 [I-6] を得ることができる。

### 10 第4工程

化合物 [I-6] を、製法 1-2 の第2工程と同様にして、加水分解させることにより化合物 [I-7] を得ることができる。本工程では、 $R^{P1}$  の脱保護と  $R^{2A}$  の加水分解を2段階に分けることもできる。

### 製法 3



15

(式中、 $R^{a7}$  は、ハロゲン原子及びグループ B から選ばれる 1 乃至 3 個の置換基により置換されても良い  $C_{1-10}$  アルキル基であり、その他の記号は前述の通りである。)

- 4-オキソキノリン上のフッ素原子を、常法の求核剤との反応により、 $-OR^{a7}$ 、 $-SR^{a7}$ 、 $-NR^{a7}R^{a8}$  に変換することができる。またそれらを、常法によ

20



り、更に $-NR^{a7}COR^{a9}$ 、 $-N=CH-NR^{a10}R^{a11}$ に変換することもできる。

本製法は、4-オキソキノリン上の7位の位置に置換基を導入するのに適している。

#### 製法3-1

- 5 化合物〔21〕に、常法でアルコキシ基を導入することにより化合物〔I-8〕を得ることができる。

例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール溶媒中、加熱下で金属アルコキシドと反応させ、次いで、加水分解により化合物〔I-8〕を得ることができる。

- 10 所望のアルコキシ基に対応する溶媒と金属アルコキシドを選択すればよく、メトキシ基の場合、メタノール溶媒中でナトリウムメトキシド又はカリウムメトキシド、エトキシ基の場合、エタノール溶媒中でナトリウムエトキシド又はカリウムエトキシドを反応させればよい。

#### 製法3-2

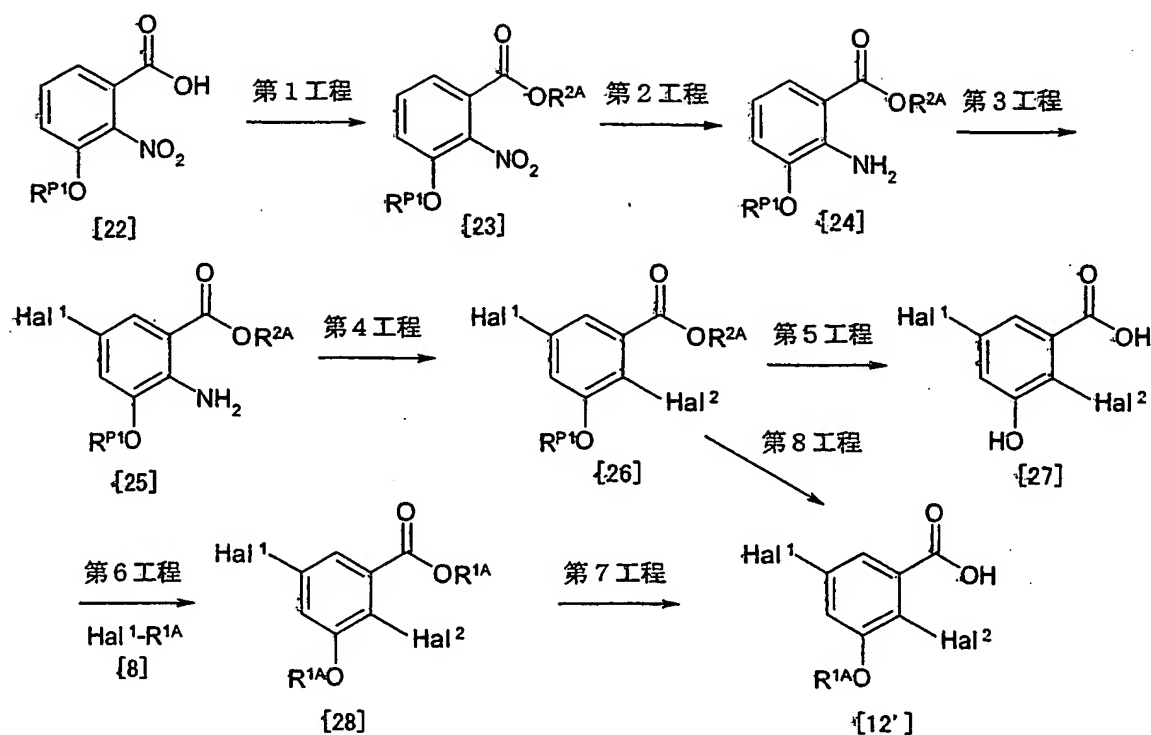
- 15 化合物〔21〕を、常法でアミノ化することにより化合物〔I-9〕を得ることができる。

例えば、THF、ジオキサン、クロロホルム、ジクロロメタン、メタノール、エタノール、ピリジン等の不活性有機溶媒中、加熱下、アミンと反応させることにより化合物〔I-9〕を得ることができる。

- 20 また、DMF中、マイクロ波照射で、アミンと反応させることにより化合物〔I-9〕を得ることもできる。

#### 製法4

中間体化合物〔12〕の製法例を挙げる。



(式中、各記号は前述の通りである。)

#### 第1工程

化合物 [22] のカルボン酸に、常法で保護基を導入することにより化合物 [23] を得ることができる。

例えばエステル化の場合、DMF、THF、トルエン等の溶媒中、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基の存在下、ヨウ化メチル等のアルキル化剤と反応させることにより化合物 [23] を得ることができる。

#### 10 第2工程

化合物 [23] を、製法1-1の第3工程と同様にして、常法で還元することにより化合物 [24] を得ることができる。

#### 第3工程

化合物 [24] を、製法2-1の第1工程と同様にして、常法でハロゲン化することにより化合物 [25] を得ることができる。

#### 第4工程

化合物 [25] を、水、或いは、THF、ジオキサン、酢酸エチル、クロロホルム、ジクロロメタン、メタノール、エタノール、ペリジン等の不活性有機溶媒中、

冷却乃至室温で、亜硝酸ナトリウム及び、塩酸又は硫酸によりジアゾ化し、次いで、冷却乃至加熱下、塩化銅等のハロゲン化第一銅及び濃塩酸によりハロゲン化することで化合物〔26〕を得ることができる。ここで $H a 1^2$ は、塩素原子が好ましい。

#### 第5工程

- 5 化合物〔26〕の水酸基を常法により脱保護することにより、化合物〔27〕を得ることができる。

例えば、 $R^{P1}$ がメチル基の時、ジクロロメタン中、冷却下、三臭化ホウ素を用い反応させることにより化合物〔27〕を得ることができる。

#### 第6工程

- 10 化合物〔27〕を、溶媒中、塩基の存在下、化合物〔8〕と反応させることにより化合物〔28〕を得ることができる。

化合物〔8〕として、例えば、ヨウ化エチル等のアルキル化剤が挙げられる。

塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等が挙げられ、好ましくは炭酸カリウムである。

- 15 溶媒としては、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の極性溶媒；水若しくはそれらの混合溶媒が挙げられる。

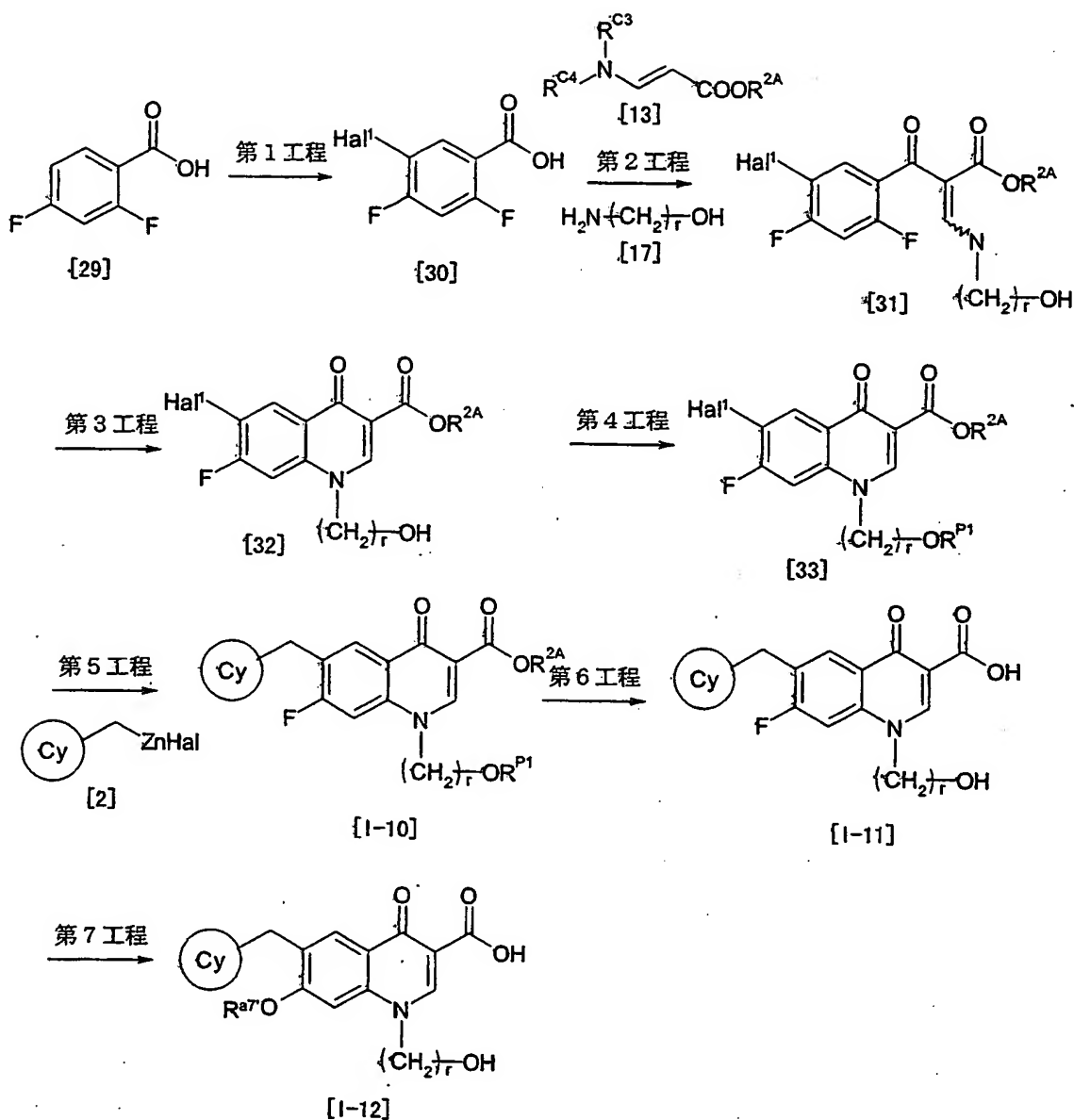
#### 第7工程

化合物〔28〕を、製法1-1の第6工程と同様にして、常法で加水分解することにより化合物〔12'〕を得ることができる。

#### 25 第8工程

化合物〔26〕において $R^{P1}$ が所望の置換基であるとき、第7工程と同様にして化合物〔12'〕を得ることができる。

#### 製法5



(式中、各記号は前述の通りである。)

#### 第1工程

化合物 [29] を、製法 2-1 の第1工程と同様にして、常法でハロゲン化することにより化合物 [30] を得ることができる。

#### 第2工程

化合物 [30] を、製法 2-1 の第2工程と同様にして、化合物 [13] 及び化合物 [17] と反応させることにより化合物 [31] を得ることができる。

#### 第3工程

10 化合物 [31] を、製法 2-1 の第3工程と同様に反応させることにより化合物 [32] を得ることができる。

## 第4工程

化合物〔32〕を、製法2-2の第2工程と同様に反応させることにより化合物〔33〕を得ることができる。

## 第5工程

- 5 化合物〔33〕を、製法1-1の第2工程と同様にして、化合物〔2〕と反応させることにより化合物〔I-10〕を得ることができる。

## 第6工程

化合物〔I-10〕を、製法1-2の第2工程と同様にして、加水分解させることにより化合物〔I-11〕を得ることができる。

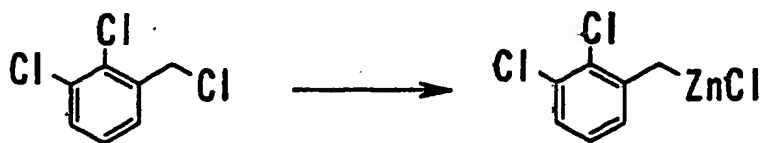
## 10 第7工程

化合物〔I-11〕を、製法3-1と同様にして、常法でアルコキシ基を導入することにより化合物〔I-12〕を得ることができる。

## 実施例

- 次に、本発明に係る一般式〔I〕で表される4-オキソキノリン化合物又は製薬  
15 上許容されるその塩及びその製造方法を実施例によって具体的に説明する。しかしながら、本発明はこれら実施例によって限定されるものではない。

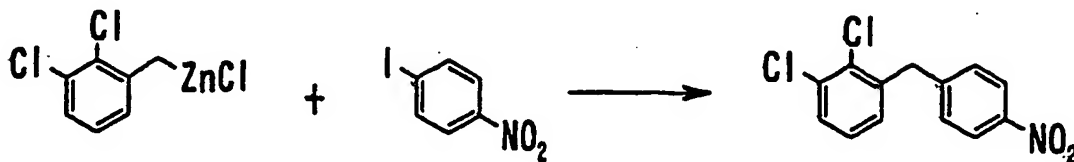
参考例1 塩化 2, 3-ジクロロベンジル亜鉛のTHF溶液の調製



- アルゴン気流下、亜鉛末 (55.1g, 843mmol) のテトラヒドロフラン (THF;  
20 56ml) の懸濁液に 1, 2-ジブロモエタン (1,2-Dibromoethane; 2.9ml, 33.8mmol) を加え 5 分間加熱還流した。続いて 0℃でトリメチルシリルクロリド (Trimethylsilyl chloride; 8.6ml, 67.5mmol) を加え 0℃で 5 分間攪拌した後、  
2, 3-ジクロロベンジルクロライド (2,3-Dichlorobenzyl Chloride; 82.4g, 421.7mmol) の THF (330ml) 溶液を氷冷下滴下し、滴下終了後室温まで上げ、1  
25 時間攪拌し塩化 2, 3-ジクロロベンジル亜鉛 (2,3-Dichlorobenzylzinc Chloride) の THF 溶液を得た。

実施例 1-1 6-(2,3-ジクロロベンジル)-1,4-ジヒドロ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

第 1 工程 1,2-ジクロロ-3-(4-ニトロベンジル)ベンゼンの合成

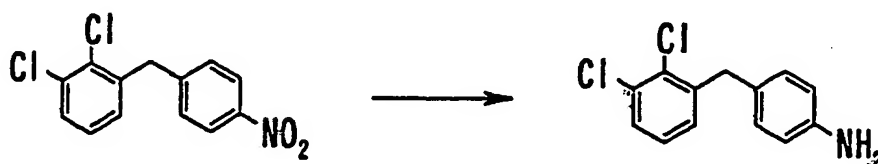


- 5 アルゴン気流下、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（0）  
 (Bis(dibenzylideneacetone)Palladium(0), 3.2g, 5.6mmol)、トリ（2-フリ  
 ル）ホスフィン（Tri(2-furyl)phosphine, 2.6g, 11.2mmol）をTHF（310ml）  
 に溶解し、参考例 1 で得られた塩化 2,3-ジクロロベンジル亜鉛  
 （421.7mmol）のTHF反応液を氷冷下カニュラーを通じて滴下し、続いて4-ヨ  
 10ードニトロベンゼン（4-Iodonitrobenzene; 70.0g, 281mmol）のTHF  
 （700ml）溶液を滴下した。室温で2時間攪拌したのち、反応液に飽和塩化アンモ  
 ニウム水溶液を加えセライトでろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残さに水を加え酢酸  
 エチルで抽出し有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ  
 過後、減圧濃縮しその途中で析出した固体をろ取した。ろ液を再び減圧濃縮しその  
 15途中で析出した固体をろ取した。ろ取した固体をあわせて n-ヘキサンで洗浄後減  
 圧乾燥することにより、淡褐色固体の目的物（60.2g, 収率 76%）を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) (δ) ppm: 4.24 (2H, s), 7.09 (1H, d, J=7.7Hz), 7.18  
 (1H, dd, J=7.8Hz, 7.9Hz), 7.32 (2H, d, J=8.9Hz), 7.40 (1H, d, J=8.0Hz),  
 8.15 (2H, d, J=8.7Hz)

20 MS(ESI): M- 280

第 2 工程 4-(2,3-ジクロロベンジル)フェニルアミンの合成



第 1 工程で得られた 1,2-ジクロロ-3-(4-ニトロベンジル)ベンゼン

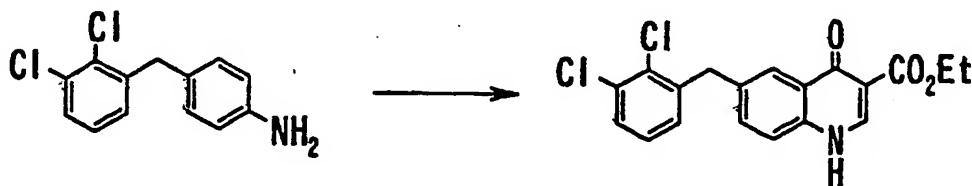
(25.0g, 88.6mmol) を酢酸 (400ml) に溶解し、0℃で亜鉛末 (70g, 1.1mol) を分割投入し室温で 1 時間攪拌した。反応液をセライトでろ過しエタノールで洗浄後、ろ液を減圧濃縮しその途中で析出した固体をろ取した。ろ取した固体をジエチルエーテルで洗浄後、酢酸エチル (500ml) および水 (500ml) に溶解し、4N 水酸化ナトリウム水溶液を加え水層を中和した。有機層を分離し、水層を更に酢酸エチルで抽出し、有機層をあわせて水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮しその途中で析出した固体をろ取した。ろ取した固体を n-ヘキサンで洗浄後減圧乾燥することにより、淡褐色固体の目的物 (18.1g, 収率 81%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) (δ) ppm: 3.52 (2H, brs), 4.01 (2H, s), 6.63 (2H, d, J=8.2Hz), 6.97 (2H, d, J=8.1Hz), 7.02 (1H, d, J=7.6Hz), 7.09 (1H, dd, J=7.8Hz, 7.8Hz), 7.31 (1H, d, J=7.8Hz)

MS(ESI): M+ 252

第 3 工程 6- (2, 3-ジクロロベンジル) -1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-

3-キノリンカルボン酸エチルエステルの合成

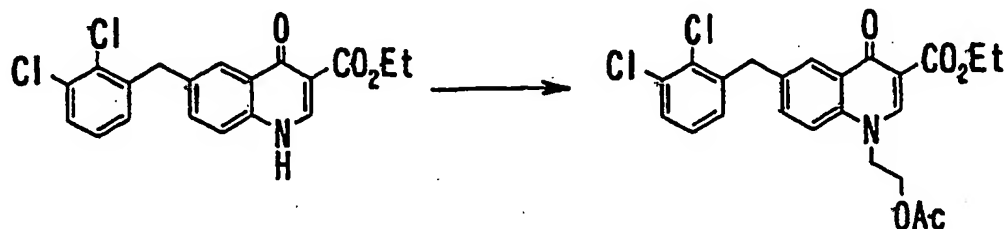


第 2 工程で得られた 4- (2, 3-ジクロロベンジル) フェニルアミン (10.0g, 39.7mmol) をトルエン (100ml) に溶解し、エトキシメチレンマロン酸ジエチルエステル (Diethyl Ethoxymethylenemalonate, 8.8ml, 43.7mmol) を加え、3 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残さにジフェニルエーテル (Diphenyl Ether, 100ml) を加えて溶解し、250℃で 3 時間加熱攪拌した。放冷後反応液に n-ヘキサンを加え析出した固体をろ取し、クロロホルムで洗浄後減圧乾燥することにより淡黄色固体の目的物 (10.1g, 収率 68%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) (δ) ppm: 1.27 (3H, t, J=7.1Hz), 4.20 (2H, q, J=7.1Hz), 4.27 (2H, s), 7.34-7.41 (2H, m), 7.55-7.57 (3H, m), 7.90 (1H, s), 8.49 (1H, d, J=6.6Hz), 12.26 (1H, brs)

MS(ESI): M+ 376

第4工程 1-(2-アセトキシエチル)-6-(2,3-ジクロロベンジル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸エチルエステルの合成



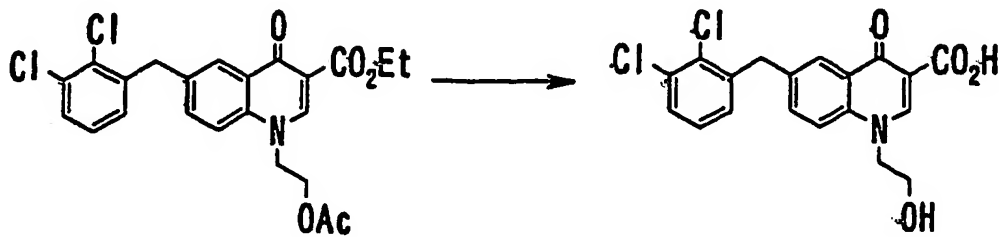
5 第3工程で得られた6-(2,3-ジクロロベンジル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸エチルエステル(400mg, 1.1mmol)をジメチルホルムアミド(DMF; 8ml)に懸濁し、2-ブロモエチルアセテート(2-Bromoethyl Acetate; 152 $\mu$ l, 1.4mmol)および炭酸カリウム(440mg, 3.2mmol)を加え、80℃で加熱攪拌した。途中、2-ブロモエチルアセテート

10 (152 $\mu$ l, 1.4mmol)を2回追加し80℃で全1.5時間加熱攪拌した。放冷後反応液に飽和塩化アンモニウム水を加え、析出した固体をろ取し、水で洗浄後減圧乾燥することにより白色固体の目的物(468mg, 収率95%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 1.25 (3H, t, J=9.3Hz), 1.88 (3H, s), 4.20 (2H, q, J=9.3Hz), 4.27 (2H, s), 4.33-4.41 (2H, m), 4.59-4.62 (2H, m), 7.32-7.41 (3H, m), 7.54 (1H, dd, J=2.9Hz, 10.2Hz), 7.64 (1H, dd, J=2.4Hz, 11.2Hz), 7.81 (1H, d, J=11.7Hz), 7.88 (1H, d, J=2.4Hz), 8.57 (1H, s)

15

第5工程 6-(2,3-ジクロロベンジル)-1,4-ジヒドロ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成



20

第4工程で得られた1-(2-アセトキシエチル)-6-(2,3-ジクロロベンジル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸エチルエス



ル (6.0g, 13.0mmol) をエタノール (480ml) に懸濁し、4N 水酸化ナトリウム水溶液 (84ml, 21mmol) を加え 30 分間加熱還流した。放冷後、反応液を一部減圧濃縮し、塩酸を加え析出した固体をろ取し、水およびエタノールで洗浄後減圧乾燥することにより白色固体の目的物 (4.5g, 収率 85%) を得た。

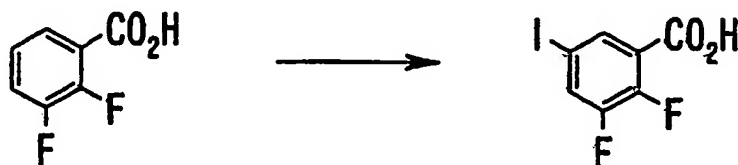
- 5  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.75 (2H, t,  $J=4.7\text{Hz}$ ), 4.36 (2H, s), 4.60 (2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 4.98 (1H, brs), 7.37-7.39 (1H, m), 7.45 (1H, dd,  $J=1.4, 7.6\text{Hz}$ ), 7.57 (1H, dd,  $J=1.5, 8.0\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, dd,  $J=2.1, 8.9\text{Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.86 (1H, s), 15.18 (1H, brs)

- 10 MS (ESI) :  $M^+$  392

m. p. : 247-249°C

実施例 1-2 6-(2,3-ジクロロベンジル)-1,4-ジヒドロ-8-フルオロ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

- 15 第 1 工程 2,3-ジフルオロ-5-ヨード安息香酸の合成



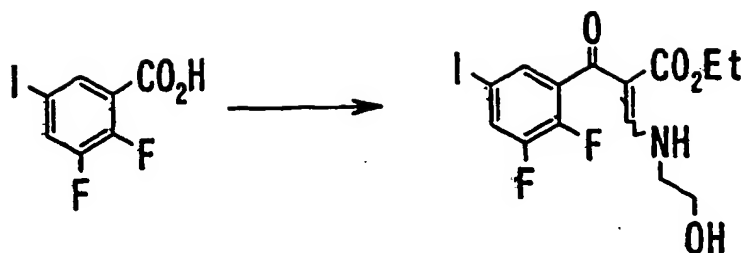
2,3-ジフルオロ安息香酸 (2,3-Difluorobenzoic Acid; 5.0g, 31.6mmol) をトリフルオロメタンスルホン酸 (25ml) に溶解し、アルゴン気流下、0°C で N-ヨードスクシンイミド (N-Iodosuccinimide; 8.55g, 38.0mmol) を分割投入した。

- 20 室温で 3 時間攪拌後、反応液を亜硫酸ナトリウムの氷水液に注ぎ攪拌した。析出した固体をろ取し、水で洗浄後減圧乾燥することにより淡ピンク色固体の目的物 (7.5g, 収率 84%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub> 300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 7.74 (1H, m), 8.11 (1H, m)

MS (ESI) :  $M^-$  283

- 25 第 2 工程 2-(2,3-ジフルオロ-5-ヨードベンゾイル)-3-(2-ヒドロキシエチルアミノ)アクリル酸エチルエステルの合成

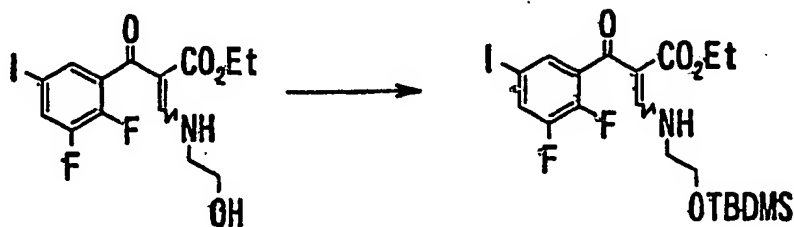


第1工程で得られた2, 3-ジフルオロ-5-ヨード安息香酸 (3.0g, 10.6mmol) をトルエンに溶解し、塩化チオニル (3.0ml, 41.1mmol) およびDMF (触媒量) を加え、3 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残さにTHF (15ml) を加えて溶解し、3-ジメチルアミノアクリル酸エチルエステル (Ethyl 3-Dimethylaminoacrylate, 1.66g, 11.6mmol) およびトリエチルアミン (1.77ml, 12.7mmol) のTHF (10ml) 溶液に滴下し、50℃で 2.5 時間加熱撹拌した。放冷後、反応液をろ過し、THF (10ml) で洗浄した。ろ液にアミノエタノール (Aminoethanol; 0.77ml, 12.7mmol) を加え、40℃で 1 時間加熱撹拌した。放冷後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン=2:1) で精製することにより、E, Z 混合の黄色固体の目的物 (3.8g, 収率 85%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.91-1.09 (3H, m), 1.80-1.89 (1H, m), 3.52-3.63 (2H, m), 3.83-3.91 (2H, m), 3.98-4.09 (2H, m), 7.36-7.52 (2H, m), 8.15 (1H, d,  $J=14.4\text{Hz}$ ), 9.6 (0.22H, brs), 11.0 (0.78H, brs)

MS(ESI):  $M^+$  426

第3工程 2- (2, 3-ジフルオロ-5-ヨードベンゾイル) -3-「2- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチルアミノ」アクリル酸エチルエステルの合成

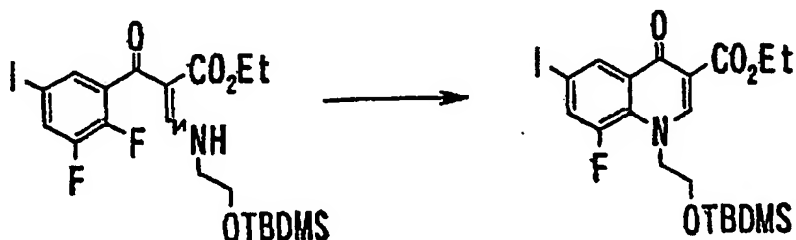


第2工程で得られた2-(2,3-ジフルオロ-5-ヨードベンゾイル)-3-(2-ヒドロキシエチルアミノ)アクリル酸エチルエステル(2.0g, 4.7mmol)をDMF(10ml)に溶解し、イミダゾール(imidazole; 705mg, 10.4mmol)およびtert-ブチルジメチルシリルクロリド(tert-Butyldimethylsilyl chloride; 1.49g, 9.9mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:4)で精製することにより、白色固体の目的物(2.3g, 収率91%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.07 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.07 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.45-3.55 (2H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 4.04 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.30-7.50 (2H, m), 8.14 (1H, d,  $J=14.1\text{Hz}$ ), 10.80-11.10 (1H, m)

MS(ESI):  $M^+$  540

第4工程 1,4-ジヒドロ-8-フルオロ-6-ヨード-1-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸エチルエステルの合成

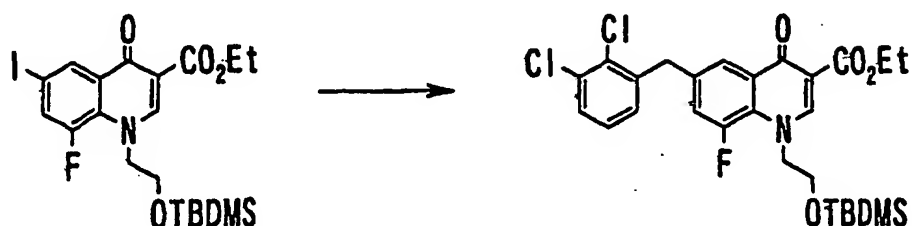


第3工程で得られた2-(2,3-ジフルオロ-5-ヨードベンゾイル)-3-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチルアミノ]アクリル酸エチルエステル(2.3g, 4.3mmol)をTHF(25ml)に溶解し、氷冷下水素化ナトリウム(256mg, 6.4mmol)を加え、 $0^\circ\text{C}$ で1時間攪拌した。反応液に1N塩酸(6.4ml, 6.4mmol)を加えて中和し、更に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:2 から酢酸エチル:ヘキサン=2:1)で精製することにより、白色固体の目的物(2.0g, 収率92%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) ( $\delta$ ) ppm: -0.12 (6H, s), 0.79 (9H, s), 1.38 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.90-4.00 (2H, m), 4.37 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.40-4.50 (2H, m), 7.69 (1H, dd,  $J=2.0\text{Hz}$ , 13.7Hz), 8.40 (1H, s), 8.69 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ )

MS(ESI):  $M^+$  520

- 5 第5工程 6-(2,3-ジクロロベンジル)-1,4-ジヒドロ-8-フルオロ-1-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸エチルエステルの合成

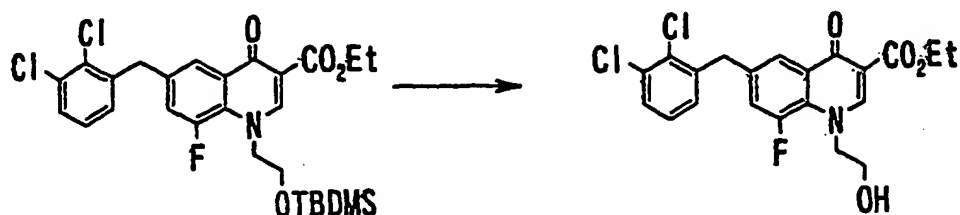


- アルゴン気流下、参考例1と同様にして得られた塩化 2,3-ジクロロベンジ  
 10 ル亜鉛の1M THF溶液(2.9ml, 2.9mmol)をTHF(20ml)に加え、続いてピ  
 ス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)(22mg, 0.039mmol)、トリ  
 (2-フリル)ホスフィン(18mg, 0.077mmol)および第4工程で得られた1,4-  
 ジヒドロ-8-フルオロ-6-ヨード-1-[2-(tert-ブチルジメチル  
 シリルオキシ)エチル]-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸エチルエステル  
 15 (1.0g, 1.9mmol)を加え、室温で17時間攪拌し、さらに塩化 2,3-ジクロ  
 ロベンジル亜鉛のTHF溶液(1.0ml, 1.0mmol)を加え、1時間加熱還流した。  
 放冷後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、セライトで不溶物をろ過し  
 た。ろ液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウ  
 ムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィ  
 20 ー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で粗精製し、続いてPTLC(酢酸エチル:クロ  
 ロホルム=1:2)で精製することにより、淡黄色油状の目的物(562mg, 収率  
 53%)を得た。

- $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) ( $\delta$ ) ppm: -0.13 (6H, s), 0.79 (9H, s), 1.38 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.90-4.00 (2H, m), 4.23 (2H, s), 4.37 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.40-  
 25 4.50 (2H, m), 7.10-7.50 (4H, m), 8.20-8.30 (1H, m), 8.39 (1H, s)

MS(ESI): M+ 552

第6工程 6-(2,3-ジクロロベンジル)-1,4-ジヒドロ-8-フルオロ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸エチルエステルの合成



5

第5工程で得られた6-(2,3-ジクロロベンジル)-1,4-ジヒドロ-8-フルオロ-1-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸エチルエステル (350mg, 0.63mmol) をTHF (25ml) に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド (Tetrabutylammonium fluoride; 1M THF 溶液; 1.9ml, 1.9mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した固体を濾取し、水で洗浄した後減圧乾燥することにより淡い黄色固体の目的物 (279mg, 収率 定量的) を得た。

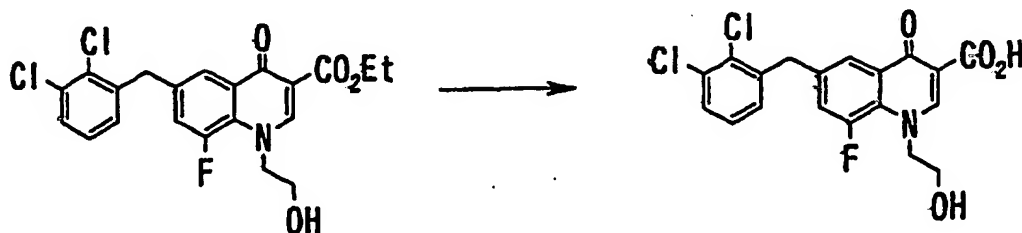
10

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) (δ) ppm: 1.27 (3H, t, J=7.1Hz), 3.65-3.80 (2H, m), 4.21 (2H, q, J=7.1Hz), 4.40-4.50 (2H, m), 4.99 (1H, m), 7.30-7.90 (5H, m), 8.47 (1H, s)

15

MS(ESI): M+ 438

第7工程 6-(2,3-ジクロロベンジル)-1,4-ジヒドロ-8-フルオロ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成



20

第6工程で得られた6-(2,3-ジクロロベンジル)-1,4-ジヒドロ-8-フルオロ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸エチルエステル (80mg, 0.18mmol) をエタノール (2ml) およびTHF (1ml) の混合溶媒に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (1ml, 1.0mmol) を加え、60℃

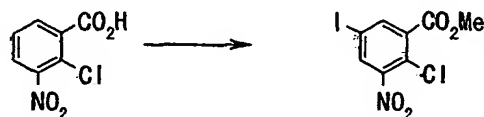
で1時間加熱撈拌した。放冷後、反応液に10%クエン酸水溶液を加え、析出した固体を濾取し、30% エタノール水で洗浄した後減圧乾燥することにより、白色固体の目的物(70mg, 収率93%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.78 (2H, m), 4.35 (2H, s), 4.64 (2H, m), 5.00 (1H, m), 7.39 (2H, m), 7.47 (1H, m), 7.58 (1H, m), 8.00 (1H, m), 8.81 (1H, s), 14.80 (1H, s)

MS (ESI) : M+409

### 実施例3-38

#### 第1工程



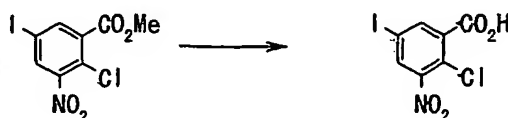
10

2-クロロ-3-ニトロ安息香酸(6.00g, 29.77mmol)をトリフルオロメタンスルホン酸(40ml)に溶解し、0℃でN-ヨードスクシンイミド(7.37g, 32.76mmol)を分割投入した。40℃で4時間撈拌後、反応液を氷水に加え撈拌後、析出した固体をろ取し、水で洗浄した後に減圧乾燥した。得られた固体をメタノール(50ml)に溶解し、濃硫酸(触媒量)を加え、5.5時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:4)で精製することにより、淡黄色固体の目的物(5.35g, 収率53%)を得た。

15

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub> 300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.98 (3H, s), 8.11 (1H, d, J=2.1Hz), 8.24 (1H, d, J=2.1Hz)

#### 20 第2工程

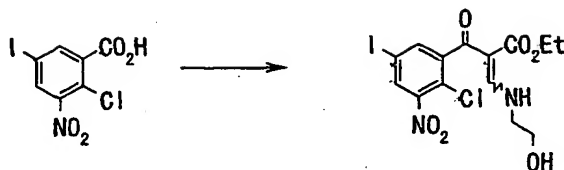


第1工程で得た化合物(5.35g, 15.67mmol)をメタノール(25ml)に溶解し、4N 水酸化カリウム水溶液(10.00ml, 4.00mmol)を加え、30分間加熱還流した。放冷後反応液に1N 塩酸を加え、析出した固体をろ取し、減圧乾燥することにより、白色

固体の目的物(4.99g, 収率 97%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 8.14 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.39 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ )

### 第 3 工程



5

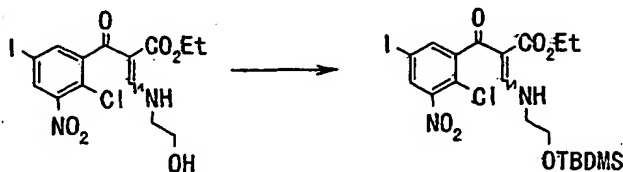
第 2 工程で得た化合物(4.99g, 15.24mmol)をトルエン(50ml)に溶解し、塩化チオニル(5.00ml, 68.54mmol)およびジメチルホルムアミド(触媒量)を加え、1 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残さにテトラヒドロフラン(80ml)を加えて溶解した溶液を、3,3-ジメチルアミノアクリル酸エチル(2.29g, 16.00mmol)およびトリエチルアミン(2.55ml, 18.30mmol)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液に滴下し、50℃で 10 時間加熱攪拌した。放冷後、反応液にアミノエタノール(1.10ml, 18.23mmol)を加え、40℃で 1.5 時間加熱攪拌した。放冷後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=2：1)で精製することにより、E 体と Z 体とが混合した黄色固体の目的物(5.35g, 収率 75%)を得た。

10

15

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.82-1.01 (3H, m), 3.63 (2H, br), 3.85-4.06 (4H, m), 7.65-7.68 (1H, m), 8.02-8.06 (1H, m), 8.21-8.36 (1H, m), 9.78 (0.16H, br), 11.15 (0.84H, br)

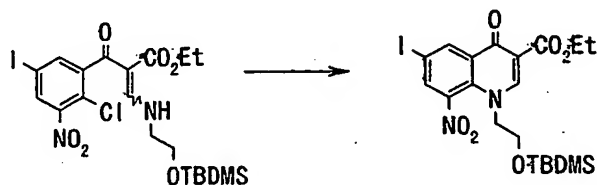
### 20 第 4 工程



第 3 工程で得た化合物(5.35g, 11.42mmol)をジメチルホルムアミド(50ml)に溶

解し、イミダゾール (1.71g, 25.12mmol) および tert-ブチルジメチルシリルクロ  
 リド (3.62g, 24.02mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加えて酢  
 酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥  
 した。ろ過後、減圧濃縮することにより、淡黄色固体の粗生成物 (7.10g) を得た。

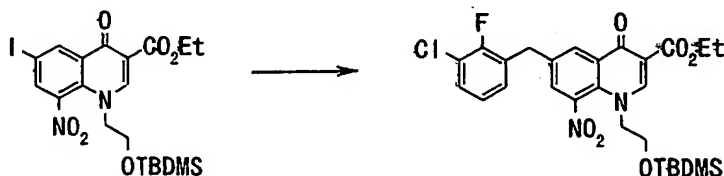
## 5 第 5 工程



第 4 工程で得た粗生成物 (7.10g) をテトラヒドロフラン (70ml) に溶解し、氷冷下  
 水素化ナトリウム (731mg, 18.27mmol) を加え、0℃で 45 分間攪拌した。反応液に  
 1N 塩酸 (18.3ml) および水を加えて攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を  
 10 水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮しシ  
 リカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=1：4 から 1：2) で精製する  
 ことにより、黄色固体の目的物 (5.58g, 収率 84%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) (δ) ppm: -0.14 (6H, s), 0.73 (9H, s), 1.39 (3H, t, J=7.1Hz), 3.74 (2H, t, J=4.6Hz), 4.02 (2H, t, J=4.6Hz), 4.39 (2H, q, J=7.1Hz), 8.13 (1H, d, J=2.2Hz), 8.50 (1H, s), 9.02 (1H, d, J=2.2Hz)

## 第 6 工程



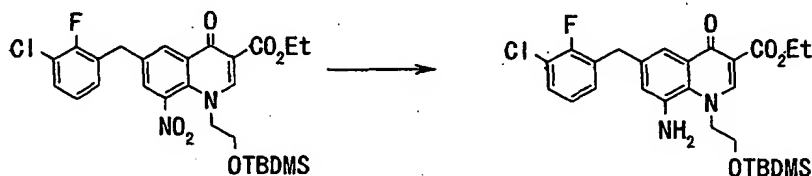
第 5 工程で得た化合物 (5.00g, 9.15mmol) をテトラヒドロフラン (100ml) に溶解  
 し、アルゴン気流下、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0) (105mg,  
 20 0.18mmol) およびトリ(2-フリル)ホスフィン (85mg, 0.37mmol) を加え、実施例 4-  
 3 2 の第 4 工程の通り調製した臭化 3-クロロ-2-フルオロベンジル亜鉛



(11.90mmol)テトラヒドロフラン溶液を60℃で滴下し、滴下終了後4時間加熱還流した。放冷後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、セライトで不溶物をろ過した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィ(酢酸エチル:ヘキサン=1:2 から 1:1)で精製することにより、褐色油状の目的物(2.67g, 収率 52%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) (δ) ppm: -0.19 (6H, s), 0.70 (9H, s), 1.39 (3H, t, J=7.1Hz), 3.73 (2H, t, J=4.6Hz), 4.03 (2H, t, J=4.6Hz), 4.14 (2H, s), 4.38 (2H, q, J=7.1Hz), 7.02-7.14 (2H, m), 7.29-7.35 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=2.2Hz), 8.50 (1H, s), 8.59 (1H, s)

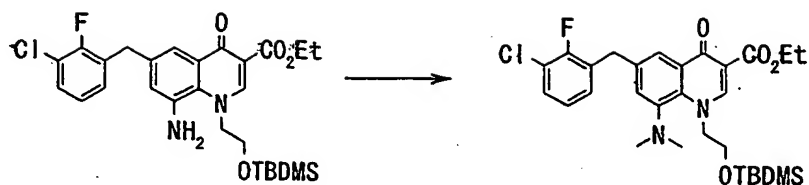
#### 第7工程



第6工程で得た化合物(1.00g, 1.79mmol)を酢酸(20ml)に溶解し、亜鉛末(1.16g, 17.76mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィ(酢酸エチル)で精製したのち、ジエチルエーテルを加えてソニケーションを行い、ろ過後減圧乾燥することにより淡オレンジ色固体の目的物(730mg, 収率 77%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) (δ) ppm: -0.06 (6H, s), 0.77 (9H, s), 1.41 (3H, t, J=7.1Hz), 4.01 (2H, s), 4.08 (2H, t, J=4.7Hz), 4.39 (2H, q, J=7.1Hz), 4.50 (2H, brs), 4.75 (2H, t, J=4.7Hz), 6.81 (1H, s), 6.94-7.08 (2H, m), 7.20-7.26 (1H, m), 7.91 (1H, s), 8.34 (1H, s)

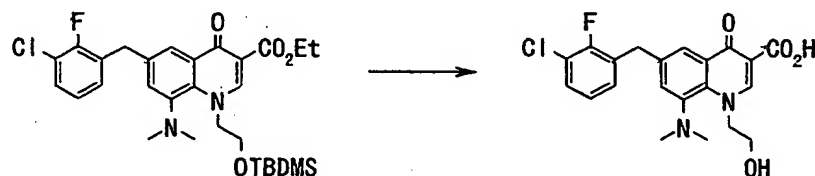
#### 第8工程



第 7 工程で得た化合物(100mg, 0.19mmol)をジメチルホルムアミド(2ml)に溶解し、ヨウ化メチル(0.029ml, 0.47mmol)および水素化ナトリウム(23mg, 0.56mmol)を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に 10%クエン酸水溶液を加えて  
5 攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮しシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=2：1)を行い、淡赤色固体の粗精製物(45mg)を得た。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) ( $\delta$ ) ppm: -0.33--0.29 (6H, m), 0.64-0.69 (9H, m), 1.23-1.41(3H, m), 2.66-2.70 (6H, m), 3.55-3.59 (2H, m), 4.36-4.4.2 (4H, m), 4.82-4.96 (2H, m), 6.96-7.11 (2H, m), 7.23-7.30(2H, m), 8.16-8.15 (1H, m), 8.40-8.66 (1H, m)

#### 第 9 工程



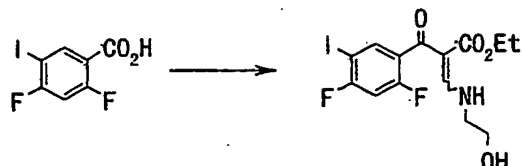
第 8 工程で得た粗精製物(45mg)をテトラヒドロフラン(1ml)に溶解し、テトラブ  
15 チルアンモニウムフルオリドの 1 M THF 溶液(1.00ml, 1.00mmol)を加え、室温で 5 分間攪拌した。反応液にエタノール(1ml)および 1N 水酸化ナトリウム水溶液(1ml, 1.00mmol)を加え、2 時間加熱還流した。放冷後、反応液に 10%クエン酸水溶液を加えて攪拌後クロロホルムで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮してシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール：酢酸=10：1：0.1)に付すことにより粗精製物を得  
20 た。粗精製物にエタノール水を加えてソニケーションを行い、ろ過後減圧乾燥することによりベージュ色固体の目的物(22mg, 収率 27%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 2.67 (6H, s), 3.39 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.72 (1H, t), 4.97 (2H, t), 7.20-7.22 (1H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.65 (1H, s), 7.84 (1H, s), 15.10 (1H, s)

MS(ESI):  $M^+$  419

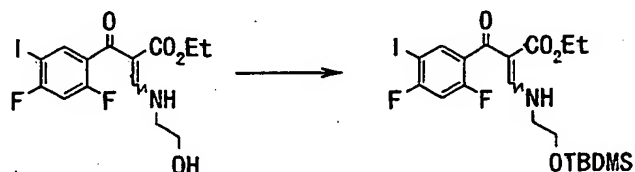
## 5 実施例 3-62

### 第 1 工程



後述の実施例 4-33 の第 1 工程で得た 2,4-ジフルオロ-5-ヨード安息香酸 (3.00g, 10.60mmol) をトルエン (10ml) に溶解し、塩化チオニル (3.00ml, 41.10mmol) およびジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、1.5 時間加熱還流した。  
 10 反応液を減圧濃縮し、残さにテトラヒドロフラン (15ml) を加えて溶解した溶液を、3,3-ジメチルアミノアクリル酸エチル (1.66g, 11.60mmol) およびトリエチルアミン (1.77ml, 12.70mmol) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液に滴下し、50℃で 2.5 時間加熱攪拌した。放冷後、反応液をろ過し、テトラヒドロフラン (10ml) で洗浄した。  
 15 ろ液にアミノエタノール (0.77ml, 12.76mmol) を加え、40℃で 1 時間加熱攪拌した。放冷後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン = 2: 1) で精製することにより、E 体と Z 体とが混合した黄色固体の粗精製物 (3.00g, 収率 67%) を得た。

### 20 第 2 工程

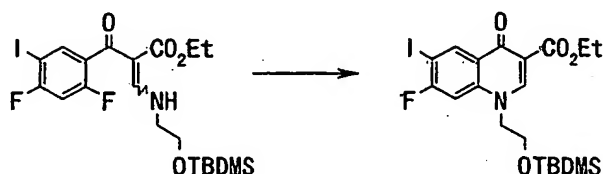


第 1 工程で得た化合物 (3.00g, 7.06mmol) をジメチルホルムアミド (15ml) に溶解し、イミダゾール (1.06g, 15.52mmol) および tert-ブチルジメチルシリルクロリ

ド(2.23g, 14.82mmol)を加え、室温で14時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=1：4)で精製することにより、白色固体の目的物(3.22g, 収率

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) (δ) ppm: 0.06 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.08 (3H, t, J=7.1Hz), 3.51 (2H, br), 3.79 (2H, t, J=4.9Hz), 4.05 (2H, q, J=7.1Hz), 6.78 (1H, dd, J=7.9, 9.4Hz), 7.71 (1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 8.11 (1H, d, J=14.0Hz), 10.91 (1H, br)

### 10 第3工程

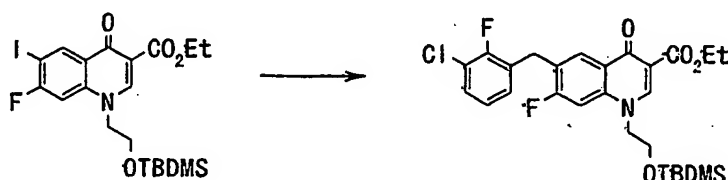


第2工程で得た化合物(3.22g, 5.97mmol)をテトラヒドロフラン(35ml)に溶解し、氷冷下水素化ナトリウム(358mg, 8.95mmol)を加え、0℃で2.5時間攪拌した。反応液に1N塩酸(8.90ml, 8.90mmol)および水(35ml)を加えて攪拌し、析出した固体

をろ取り、シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=1：2から2：1)で精製することにより、淡黄色固体の目的物(2.52g, 収率81%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) (δ) ppm: -0.11 (6H, s), 0.79 (9H, s), 1.39 (3H, t, J=7.1Hz), 3.96 (2H, t, J=4.8Hz), 4.23 (2H, t, J=4.8Hz), 4.38 (2H, q, J=7.1Hz), 7.14 (1H, d, J=9.3Hz), 8.47 (1H, s), 8.93 (1H, d, J=7.2Hz)

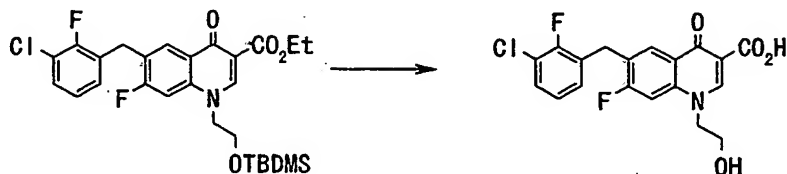
### 20 第4工程



第 3 工程で得た化合物(1.00g, 1.93mmol)をテトラヒドロフラン(20ml)に溶解し、アルゴン気流下、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)(22mg, 0.039mmol)およびトリ(2-フリル)ホスフィン(18mg, 0.077mmol)を加え、前述の通り調製した臭化 3-クロロ-2-フルオロベンジル亜鉛(2.89mmol)テトラヒドロフラン  
 5 溶液を 60℃で滴下し、滴下終了後 1 時間加熱還流した。放冷後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、セライトで不溶物をろ過した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=2：1)で精製することにより、淡黄色固体の目的物(573mg, 収率 55%)を得  
 10 た。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) ( $\delta$ ) ppm: -0.12(6H, s), 0.78 (9H, s), 1.38 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.99 (2H, t), 4.13(2H, s), 4.23 (2H, t), 4.37 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.96-7.13 (3H, m), 7.25-7.31(1H, m), 8.39 (1H, d), 8.46 (1H, s)

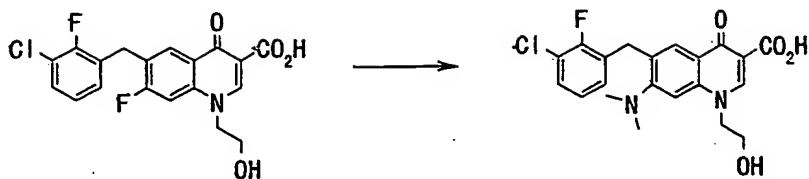
#### 15 第 5 工程



第 4 工程で得た化合物(170mg, 0.32mmol)をテトラヒドロフラン(1ml)に溶解し、2N 水酸化ナトリウム水溶液(4.00ml, 2.00mmol)を加え、3.5 時間加熱還流した。放冷後、反応液に 10%クエン酸水溶液を加え、析出した固体をろ取し、50% エタノール水で洗浄した後減圧乾燥することにより、白色固体の目的物(117mg, 収率 94%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO}-d_6$ , 300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.73(2H, br), 4.25 (2H, s), 4.58(2H, br), 4.96(1H, br), 7.19-7.22 (1H, m), 7.30-7.36 (1H, m), 7.49-7.54 (1H, m), 8.03 (1H, d), 8.30 (1H, d), 8.88(1H, s), 15.42 (1H, brs)

#### 25 第 6 工程



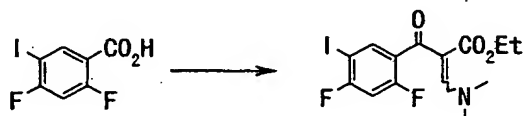
第5工程で得た化合物(65mg, 0.17mmol)をジメチルスルホキシド(2.5ml)に溶解し、50Wで20分間、120℃以下でマイクロ波照射を行った。放冷後、反応液に10%クエン酸水溶液を加え、析出した固体をろ取り、水で洗浄した後に減圧乾燥することにより、黄白色固体の目的物(66mg, 収率 96%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 2.88 (6H, s), 3.70-3.80 (2H, m), 4.22(2H, s), 4.60-4.70 (2H, m), 5.05 (1H, t), 7.20-7.31 (3H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 7.80 (1H, s), 8.78 (1H, s), 15.30-15.40(1H, brs)

MS(ESI):  $M^+$  419

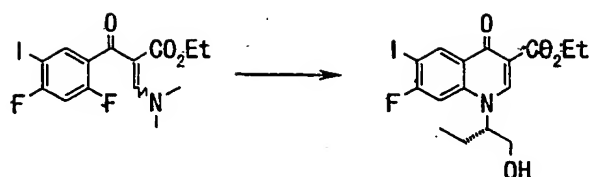
### 10 実施例3-73

#### 第1工程



2,4-ジフルオロ-5-ヨード安息香酸(5.00g, 17.60mmol)をトルエン(25ml)に溶解し、塩化オキサリル(2.00ml, 22.93mmol)およびジメチルホルムアミド(触媒量)を加え、室温で12時間攪拌した。反応液をろ過後、減圧濃縮してトルエン(20ml)を加え、不溶物をセライトろ過した。ろ液を減圧濃縮して得られた残さにテトラヒドロフラン(20ml)を加えて溶解した溶液を3,3-ジメチルアミノアクリル酸エチル(3.28g, 22.91mmol)およびトリエチルアミン(3.70ml, 26.55mmol)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液に滴下し、1時間加熱還流した。放冷後、反応液に水および酢酸エチル(50ml)を加えて攪拌した後に分液し、有機層を1N塩酸(20ml)、水(200ml)および飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより、褐色油状の粗生成物(7.24g)を得た。

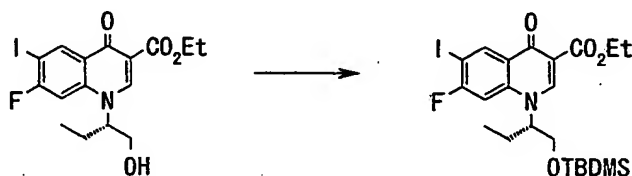
#### 第2工程



第 1 工程で得た粗生成物(7.24g)をテトラヒドロフラン(20ml)に溶解し、(S)-2-アミノ-1-ブタノール(1.89g, 21.24mmol)を加え、60℃で 1.5 時間加熱撹拌した。放冷後反応液を減圧濃縮し、得られた残さをジメチルホルムアミド(20ml)に溶解し、炭酸カリウム(7.33g, 53.02mmol)を加え、70℃で 1 時間加熱撹拌した。放冷後反応液を減圧濃縮し、残さに水(150ml)を加え、室温で 30 分間撹拌した後、析出した固体をろ取した。得られた固体を水(50ml)、続いてヘキサン：ジエチルエーテル=7：3 の混合溶媒(50ml)で洗浄し、減圧乾燥することにより、白色固体の目的物(4.69g, 収率 61%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) (δ) ppm: 0.97 (3H, t, J=7.4Hz), 1.40 (3H, t, J=7.1Hz), 1.95-2.05 (1H, m), 2.11-2.21 (1H, m), 4.05 (1H, br), 4.34-4.39 (5H, m), 5.59 (1H, br), 7.30 (1H, d, J=10.0Hz), 8.04 (1H, d, J=7.1Hz), 8.58 (1H, s)

### 第 3 工程

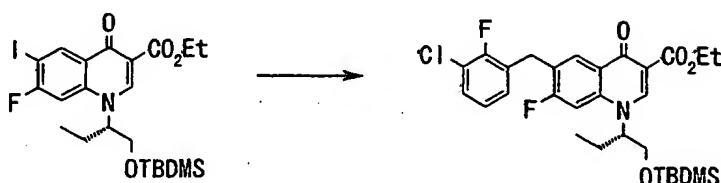


15

第 2 工程で得られた化合物(4.69g, 10.82mmol)をジメチルホルムアミド(20ml)に溶解し、イミダゾール(950mg, 13.95mmol)および tert-ブチルジメチルシリルクロリド(1.95g, 12.96mmol)を加え、室温で 14.5 時間撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチル(50ml)で抽出し、有機層を水で 3 回、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=3：7)で精製することにより、黄色油状の目的物(5.06g, 収率 86%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) ( $\delta$ ) ppm: -0.08 (3H, s), -0.05 (3H, s), 0.77 (9H, s), 0.98 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.40 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.94-2.10 (2H, m), 3.90 (2H, br), 4.35-4.43 (3H, m), 7.26 (1H, d,  $J=9.9\text{Hz}$ ), 8.59 (1H, s), 8.95 (1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ )

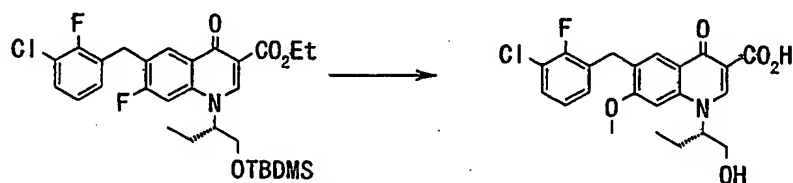
## 5 第4工程



第3工程で得た化合物(5.06g, 9.24mmol)をテトラヒドロフラン(20ml)に溶解し、アルゴン気流下、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)(266mg, 0.46mmol)およびトリ(2-フリル)ホスフィン(215mg, 0.92mmol)を加え、前述の通り調製した臭化 3-クロロ-2-フルオロベンジル亜鉛(18.50mmol)テトラヒドロフラン溶液を滴下し、滴下終了後 60°Cで 1 時間加熱撹拌した。放冷後、反応液に水および酢酸エチルを加えて撹拌した後に分液し、有機層を 1N塩酸、水、飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮して得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1 から 2:1)で精製することにより、褐色油状の目的物(3.86g, 収率 74%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) ( $\delta$ ) ppm: -0.10 (3H, s), -0.06 (3H, s), 0.752 (9H, s), 0.98 (3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.403 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.90-2.12 (2H, m), 3.89 (2H, br), 4.12 (2H, s), 4.35-4.49 (3H, m), 6.97-7.08 (2H, m), 7.22-7.29 (2H, m), 8.40 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 8.58 (1H, s)

## 20 第5工程



第4工程で得た化合物(3.86g, 6.85mmol)に 28% ナトリウムメトキシドメタノール溶液(40.00ml, 0.20mol)および水(2.00ml, 0.11mol)を加え、5.5 時間加熱還



流した。放冷後反応液を減圧濃縮し、得られた残さに 6N 塩酸を加えて攪拌した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した後、減圧濃縮して得られた残さをエタノール(200ml)から再結晶することにより白色固体の目的物(2.03g, 収率 68%)を得た。

- 5  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.87 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.80-2.10 (2H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.11 (2H, s), 5.00-5.19 (2H, m), 7.16-7.24 (2H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 8.04 (1H, s), 8.78 (1H, s), 15.44 (1H, s)

MS(ESI):  $M^+$  434

# 10 実施例 3-75

## 第 1 工程

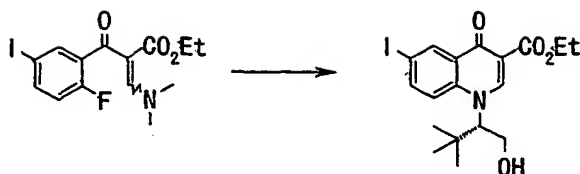


- 2-フルオロ-5-ヨード安息香酸(6.60g, 24.81mmol)をクロロホルム(70ml)に溶解し、塩化オキサリル(4.30ml, 49.29mmol)およびジメチルホルムアミド(触媒量)を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残さにクロロホルム(35ml)を加えて溶解した溶液を、3,3-ジメチルアミノアクリル酸エチル(4.26g, 29.75mmol)およびトリエチルアミン(5.19ml, 37.24mmol)のクロロホルム(35ml)溶液に滴下し、室温で 15 時間攪拌した。反応液に水を加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮して得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:2 から 1:1)で精製することにより、E 体と Z 体とが混合したオレンジ色固体の目的物(6.40g, 収率 66%)を得た。

- 15  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.94 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.88 (3H, brs), 3.31 (3H, brs), 3.97 (2H, q), 6.78 (1H, dd,  $J=8.4, 10.0\text{Hz}$ ), 7.65-7.67 (1H, m), 7.78(1H, s), 7.85 (1H, brs)

MS(ESI):  $M^+$  392

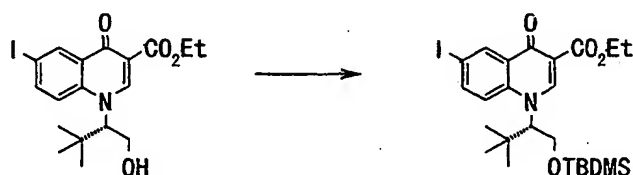
## 第 2 工程



第1工程で得た化合物(300mg, 0.77mmol)をテトラヒドロフラン(1.5ml)に溶解し、(S)-(+)-tert-ロイシノール(0.12ml, 0.92mmol)を加え、60℃で1時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残さをジメチルホルムアミド(1.2ml)に溶解し、炭酸カリウム(318mg, 2.30mmol)を加え、70℃で5.5時間加熱攪拌した。冷却後反応液に1N塩酸(5ml)を加え、氷冷下30分間攪拌し析出した固体をろ取した。得られた固体を30%エタノール水(6ml)、続いてヘキサン：ジエチルエーテル=2：1の混合溶媒(5ml)で洗浄したのち、減圧乾燥することにより、淡黄色固体の目的物(276mg, 収率81%)で得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) (δ) ppm: 0.98 (9H, s), 1.41 (3H, t, J=7.0Hz), 4.25-4.41 (4H, m), 4.64-4.70 (1H, m), 5.14 (1H, br), 7.46 (1H, d, J=9.0Hz), 7.89 (1H, dd, J=2.2, 9.1Hz), 8.06 (1H, d, J=2.1Hz), 8.69 (1H, s)

### 第3工程



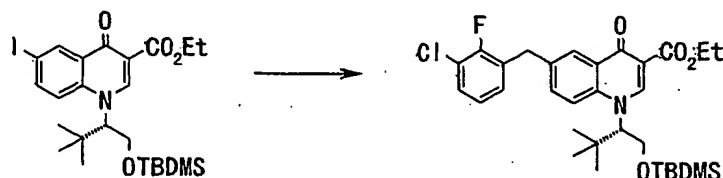
15

第2工程で得られた化合物(276mg, 0.62mmol)をジメチルホルムアミド(1ml)に溶解し、イミダゾール(51mg, 0.75mmol)およびtert-ブチルジメチルシリルクロリド(122mg, 0.81mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで2回抽出し、有機層を水で2回、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=3：5)で精製することにより、白色アモルファスの目的物(314mg, 収率91%)を得た。

20

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) ( $\delta$ ) ppm: -0.09 (3H, s), -0.01 (3H, s), 0.66 (9H, s), 1.04 (9H, s), 1.41 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.10-4.14 (2H, m), 4.40 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.58-4.63 (1H, m), 7.39 (1H, d,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 7.89 (1H, dd,  $J=2.2$ , 8.8Hz), 8.67 (1H, s), 8.87 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ )

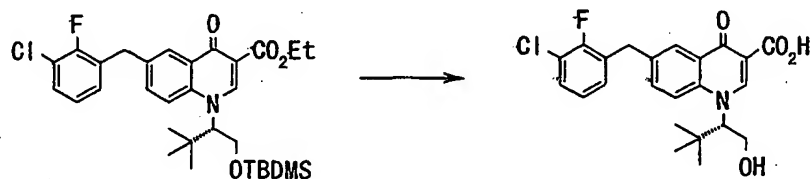
## 5 第4工程



第3工程で得た化合物(314mg, 0.56mmol)をテトラヒドロフラン(1.2ml)に溶解し、アルゴン気流下、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)(16mg, 0.028mmol)およびトリ(2-フリル)ホスフィン(13mg, 0.056mmol)を加え、前述の通り調製した臭化3-クロロ-2-フルオロベンジル亜鉛(1.13mmol)テトラヒドロフラン溶液を滴下し、滴下終了後50℃で1.5時間加熱撹拌した。放冷後、反応液に水および酢酸エチルを加えて撹拌し、不溶物をセライトろ過した。ろ液を分液し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮して得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製することにより、褐色アモルファスの目的物(283mg, 収率87%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) ( $\delta$ ) ppm: -0.11 (3H, s), -0.01 (3H, s), 0.63 (9H, s), 1.06 (9H, s), 1.41 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.08-4.16 (4H, m), 4.38 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.61-4.67 (1H, m), 6.95-7.08 (2H, m), 7.23-7.27 (1H, m), 7.47-7.49 (1H, m), 7.53-7.55 (1H, m), 8.41 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.68 (1H, s)

## 20 第5工程



第4工程で得た化合物(283mg, 0.49mmol)をエタノール(2ml)に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液(1.00ml, 1.00mmol)を加え、1時間加熱還流した。放冷後反

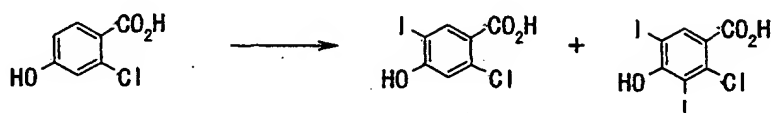
応液に酢酸(0.35ml)を加えて攪拌し、析出した固体をろ取した。得られた固体をジエチルエーテル(10ml)に懸濁させた。ろ過後減圧乾燥することにより、白色固体の目的物(157mg, 収率 74%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub> 400MHz) (δ) ppm: 1.00 (9H, s), 4.07-4.12 (2H, m), 4.30 (2H, s), 5.12-5.14 (2H, m), 7.20-7.25 (1H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.51-7.53 (1H, m), 7.87 (1H, d), 8.25 (1H, s), 8.41 (1H, d, J=9.2Hz), 8.85 (1H, s), 15.20-15.21 (1H, br).

MS(ESI): M+ 432

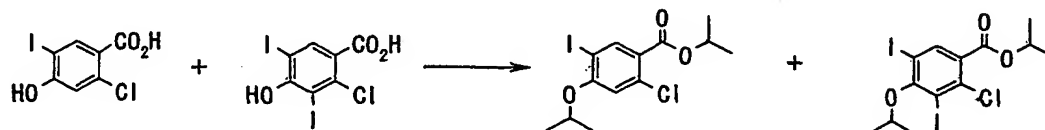
実施例 4-20

## 10 第 1 工程



2-クロロ-4-ヒドロキシ安息香酸(5.18g, 30.02mmol)をトリフルオロメタンスルホン酸(25g)に溶解し、0℃で N-ヨードスクシンイミド(6.75g, 30.00mmol)を分割添加した。室温で 15 時間攪拌後、さらにトリフルオロメタンスルホン酸(25g)を加え、0℃で N-ヨードスクシンイミド(2.02g, 8.98mmol)を分割添加した。室温で 13.5 時間攪拌後、反応液を氷水(300ml)に加え 2 時間攪拌した。析出した固体をろ取し、水で洗浄後、減圧乾燥することにより 2-クロロ-4-ヒドロキシ-5-ヨード安息香酸と 2-クロロ-3,5-ジヨード-4-ヒドロキシ安息香酸との混合物(8 : 2)(5.76g)を得た。

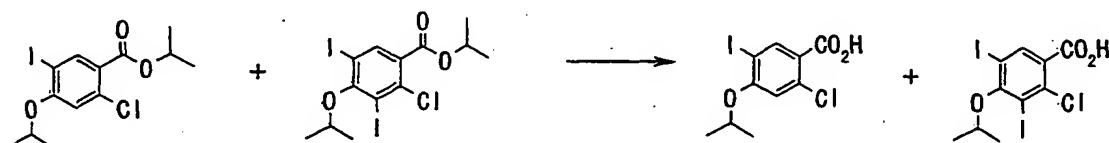
## 20 第 2 工程



第 1 工程で得た混合物(3.89g)をジメチルホルムアミド(20ml)に溶解し、炭酸カリウム(8.97g, 64.90mmol)およびヨウ化イソプロピル(6.50ml, 65.15mmol)を加え、80℃で 2.5 時間加熱攪拌した。反応液を 1N 塩酸(100ml)に加え、さらにトル

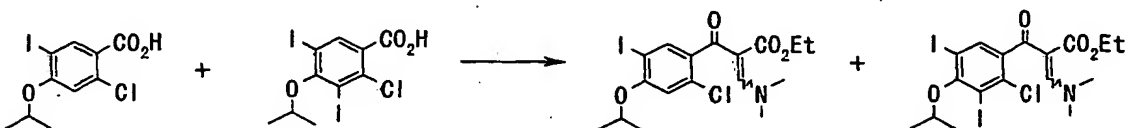
エン(100ml)を加え攪拌後、不溶物をセライトろ過した。ろ液を分液し、有機層を水で 3 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=1：9)で精製することにより、目的物を混合物(4.08g)として得た。

### 5 第 3 工程



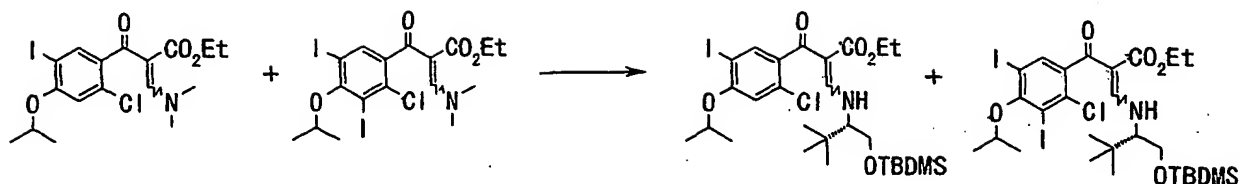
第 2 工程で得た混合物(4.08g)をエタノール(20ml)に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液(20.00ml, 20.00mmol)を加え、24 時間加熱還流した。放冷後反応液に 1N 塩酸(30ml)を加えて攪拌した後、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより目的物を混合物(3.40g)として得た。

### 第 4 工程



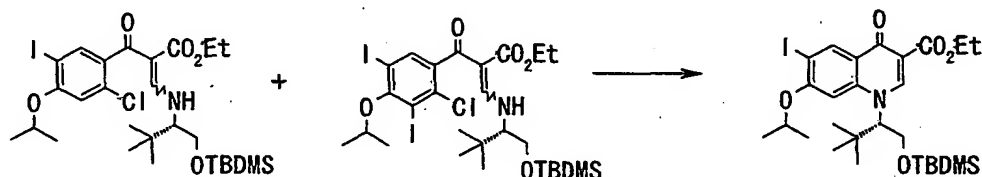
第 3 工程で得た混合物(3.40g)をトルエン(35ml)に溶解し、塩化チオニル(3.40ml, 46.61mmol)およびジメチルホルムアミド(触媒量)を加え、1.5 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残さにテトラヒドロフラン(25ml)を加えて溶解した溶液を 3,3-ジメチルアミノアクリル酸エチル(4.29g, 30.00mmol)およびトリエチルアミン(4.17ml, 30.00mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に滴下し、14 時間加熱還流した。放冷後、反応液に水および酢酸エチルを加え、攪拌した後に分液した。有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=1：1.5 から 1.5：1)で精製することにより、目的物を混合物(2.71g)として得た。

## 第5工程



第4工程で得た混合物(300mg)をテトラヒドロフラン(2ml)に溶解し、(S)-(+)-tert ロイシノール (0.10ml, 0.77mmol)を加え、20 分間加熱還流した。放冷後反応液を減圧濃縮し、得られた残さをジメチルホルムアミド(4ml)に溶解し、イミダゾール(110mg, 1.61mmol)および tert-ブチルジメチルシリルクロリド(214mg, 1.42mmol)を加え、室温で 20 分間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=1：4)で精製することにより、目的物を混合物(391mg)として得た。

## 第6工程

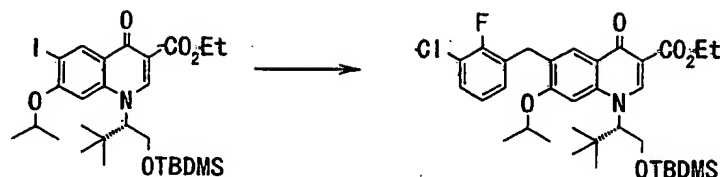


第5工程で得た混合物(391mg)をトルエン(5ml)に溶解し、氷冷下水素化ナトリウム(29mg, 0.73mmol)を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液にジメチルホルムアミド(3ml)、炭酸カリウム(100mg, 0.72mmol)およびヨウ化エチル(0.058ml, 0.73mmol)を加え、60℃で 30 分間加熱攪拌した。放冷後反応液を氷水に加え、さらに 1N 塩酸を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=4：5 から 2：1)で精製することにより、淡黄白色固体の目的物(258mg, 収率 19%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) ( $\delta$ ) ppm: -0.09 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.67 (9H, s), 1.05 (9H, s), 1.40 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.46 (6H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.09-4.20 (2H,

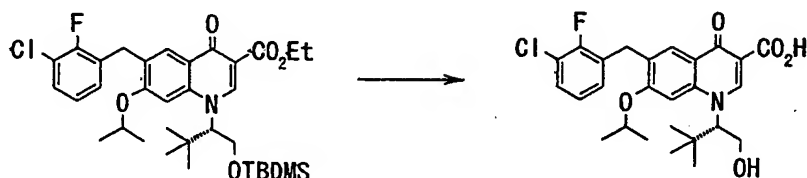
m), 4.39 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.43-4.49 (1H, m), 4.61-4.69 (1H, m), 6.87 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.94 (1H, s)

# 第 7 工程



- 5 第 6 工程で得た 1,4-ジヒドロ-1-{2,2-ジメチル-1-[(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル]プロピル}-6-ヨード-7-イソプロピルオキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸エチルエステル(258mg, 0.42mmol)をテトラヒドロフラン(5ml)に溶解し、アルゴン気流下、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)(9.7mg, 0.017mmol)およびトリ(2-フリル)ホスフィン(7.8mg, 0.034mmol)を加え、前述の
- 10 通り調製した臭化 3-クロロ-2-フルオロベンジル亜鉛(0.63mmol)テトラヒドロフラン溶液を 60℃で滴下し、滴下終了後 1 時間加熱還流した。放冷後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて攪拌し、セライトろ過した。ろ液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1 から 2:1)で粗精製することにより、淡黄色油状の粗精製物(216mg)を得た。
- 15

# 第 8 工程



- 第 7 工程で得た粗精製物(216mg)をエタノール(2ml)およびテトラヒドロフラン
- 20 (1ml)の混合溶媒に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液(2.00ml, 2.00mmol)を加え、1 時間加熱還流した。放冷後反応液に 10% クエン酸水溶液を加え、攪拌した

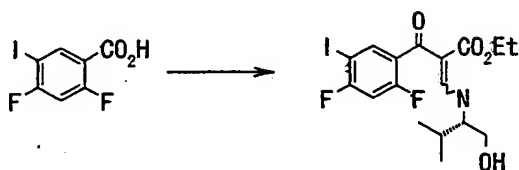
後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残さをジエチルエーテルおよびヘキサンの混合溶媒をで処理した。ろ過後減圧乾燥することにより、白色固体の目的物(140mg, 収率 68%)を得た。

- 5  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.97 (9H, s), 1.18 (3H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 1.26 (3H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.04-4.09 (4H, m), 5.09-5.13 (3H, m), 7.12-7.21 (2H, m), 7.43-7.51 (2H, m), 8.19 (1H, s), 8.78 (1H, s), 15.46 (1H, s)

MS(ESI):  $M^+$  490

#### 実施例 4-32

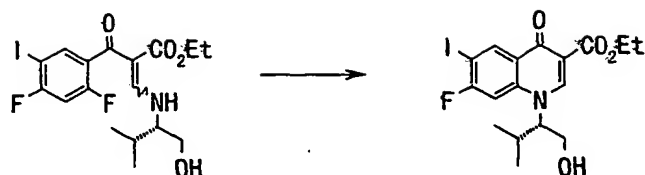
#### 10 第 1 工程



- 2,4-ジフルオロ-5-ヨード安息香酸(650.57g, 2.29 mol)をトルエン(1300ml)に溶解し、塩化チオニル(184ml, 2.52mol)およびジメチルホルムアミド(触媒量)を加え、90℃で 2 時間攪拌した。放冷後反応液を減圧濃縮した。トルエン(330ml)に溶解した残さを減圧濃縮し、それを再度繰り返した。残さをトルエン(690ml)に溶解した溶液を、3,3-ジメチルアミノアクリル酸エチル(361.52g, 2.525mol)およびジイソプロピルエチルアミン(480ml, 2.75mol)のトルエン(690ml)溶液に滴下し、90℃で 3 時間加熱攪拌した。放冷後、反応液に(S)-(+)-バリノール(260.00g, 2.52mol)を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水(2600ml)を加えて分液し、水層をトルエン(680ml)で抽出後、有機層を合わせて水(2000ml)で 2 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより褐色油状の粗生成物(1180g)を得た。

#### 第 2 工程





第 1 工程で得られた粗生成物(1180g)をジメチルホルムアミド(2500ml)に溶解し、  
 粉碎した炭酸カリウム(292.00g, 1.06mol)を加え、室温で 22 時間攪拌した。反応  
 液を氷水(約 10L)に加えて 30 分間攪拌後、析出した固体をろ取し、水(2000ml)で  
 5 洗浄した。得られた固体を減圧乾燥後、酢酸エチル(5000ml)に懸濁した。ろ過し  
 て減圧乾燥することにより、黄白色固体の目的物(774.63g, 収率 82%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.72 (3H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.10 (3H, d,  
 $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.28 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.27 (1H, br), 3.77 (1H, br), 3.86 (1H,  
 br), 4.23 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.56 (1H, br), 5.12 (1H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 8.09  
 10 (1H, d,  $J=11.1\text{Hz}$ ), 8.62 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 8.68 (1H, s)

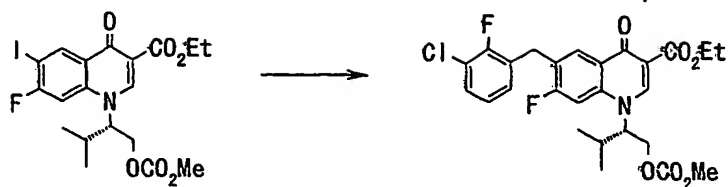
MS(ESI):  $M^+$  448

### 第 3 工程



第 2 工程で得られた化合物(626.15g, 1.40mol)をクロロホルム(1250ml)に溶解  
 15 し、ピリジン(433ml, 5.60mol)および 4-(ジメチルアミノ)ピリジン(17.10g,  
 0.14mol)を加えた。10℃以下でクロロギ酸メチル(529.30g, 5.60mol)のクロロホ  
 ルム(1250ml)溶液を滴下し、滴下終了後同温で 30 分間攪拌した。反応液を水  
 (1250ml)、2N 塩酸(1250ml)、水(630ml)、飽和重曹水(630ml)の順で洗浄し、硫酸  
 マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し褐色油状の粗生成物(834.02g)を  
 20 得た。

### 第 4 工程



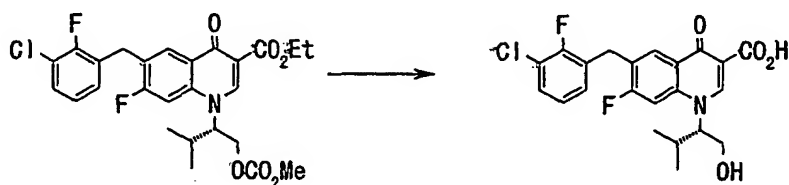
(臭化 3-クロロ-2-フルオロベンジル亜鉛 テトラヒドロフラン溶液の調製)

- アルゴン気流下、亜鉛末(113.02g, 1.73mol)をテトラヒドロフラン(350ml)に懸濁させ、60℃で 1,2-ジブromoエタン(1.207ml, 14.00mmol)およびトリメチルシリルクロリド(8.88ml, 70.00mmol)を加え、30 分間加熱攪拌した。臭化 3-クロロ-2-フルオロベンジル(406.73g, 1.82mol)のテトラヒドロフラン(700ml)溶液を 60℃で滴下した。その混合液を 1 時間加熱下で攪拌し、臭化 3-クロロ-2-フルオロベンジル亜鉛の溶液を得た。

(本工程)

- 第 3 工程で得た粗生成物(834.02g)をテトラヒドロフラン(1060ml)に溶解し、アルゴン気流下、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(19.65g, 28.00mmol)を加え、60℃で臭化 3-クロロ-2-フルオロベンジル亜鉛(1.82mol)の溶液を滴下し、滴下終了後 1.5 時間加熱還流した。放冷後、反応液にトルエン(2120ml)および 20%塩化アンモニウム水溶液(1410ml)を加え、攪拌した後に分液した。有機層を 20%塩化アンモニウム水溶液(710ml)で 2 回、飽和重曹水(710ml)で 2 回の順で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し褐色油状の粗生成物 (849.34g)を得た。

第 5 工程



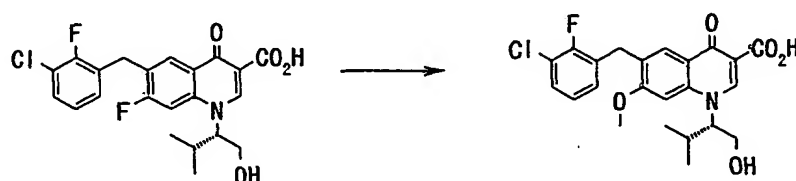
- 第 4 工程で得た粗生成物(849.34g)をイソプロパノール(1100ml)に溶解し、4N 水酸化ナトリウム水溶液(1050ml, 4.20mmol)を加え、50℃で 1.5 時間加熱攪拌した。反応液に活性炭(37g)を加え、室温で 30 分間攪拌した後にセライトでろ過し

ろ液に 6N 塩酸(740ml)および酢酸エチル(3650ml)を加え、攪拌した後に分液し、有機層を減圧濃縮した。残さをイソプロパノール(1070ml)に懸濁し、60℃で 1 時間攪拌し、放冷後、固体をろ取した。得られた固体をイソプロパノール(740ml)で洗浄し、減圧乾燥することにより、淡黄色固体の目的物(446.51g, 収率 73%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.71 (3H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 1.13 (3H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 2.36 (1H, br), 3.77(1H, br), 3.94 (1H, br), 4.25 (2H, s), 4.77(1H, br), 5.16 (1H, t,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.19-7.23(1H, m), 7.32-7.35 (1H, m), 7.48-7.52(1H, m), 8.24-8.28 (2H, m), 9.00 (1H, s), 15.00 (1H, s)

MS(ESI):  $M^+$  436

#### 第 6 工程



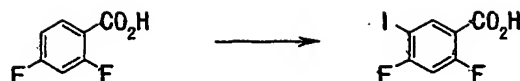
第 5 工程で得た化合物(443.59g, 1.02mol)をメタノール(2400ml)に溶解し、28% ナトリウムメトキシド メタノール溶液(2077ml, 10.17mol)および水(44.30ml, 2.46mol)を加え、17.5 時間加熱還流した。反応液に活性炭(22g)を加え、室温で 1 時間攪拌した後にセライトでろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残さに水(1770ml)を加え、氷冷下で 1 時間攪拌した後、さらに 6N 塩酸(1790ml)を加え、室温で 2 時間攪拌した。その後酢酸エチル(1770ml)を加えて攪拌後に分液し、有機層を 10% 食塩水(890ml)で 2 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、残さの一部を数回再結晶(最終再結晶溶媒はメタノール-水)することにより白色固体の目的物(28.60g, 収率 67%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.72 (3H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 1.16 (3H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 2.30-2.50 (1H, m), 3.70-3.90 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.12 (2H, s), 4.80-4.90 (1H, m), 5.19 (1H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.19-7.25 (2H, m), 7.46-7.51 (2H, m), 8.04 (1H, s), 8.88 (1H, s), 15.44 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 448

## 実施例 4-33

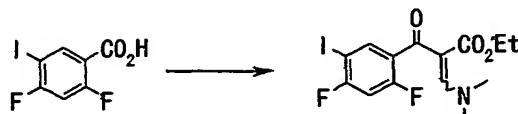
## 第 1 工程



- 5 2,4-ジフルオロ安息香酸(600.00g, 3.80mol)を濃硫酸(2400ml)に溶解し、5℃以下で N-ヨードスクシンイミド(854.40g, 3.60mol)を分割添加した。添加終了後同温で 3 時間攪拌した。反応液を氷水(約 10L)に注ぎ込み、次に 10%亜硫酸ナトリウム水溶液(40ml)を加え、30 分間攪拌した。析出物をろ取し、水(約 3L)に懸濁し、pH3 以上になるまでろ過を繰り返し行った。得られた湿晶(1677g)を 50% エタノール水(3000ml)より再結晶を行うことにより、白色固体の目的物(824.70g, 収率 76%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) (δ) ppm: 6.94 (1H, dd, J=10.3, 10.3Hz), 8.46 (1H, d, J=7.5Hz)

## 第 2 工程

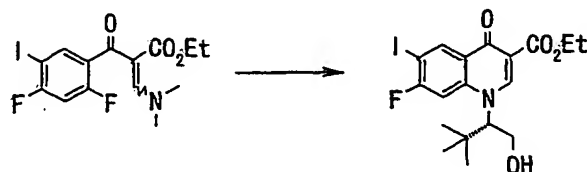


15

- 第 1 工程で得た化合物(150.00g, 0.53mol)を酢酸エチル(750ml)に溶解し、塩化オキサリル(51.0ml, 0.581mol)およびジメチルホルムアミド(触媒量)を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。反応液をろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残さをトルエン(150ml)に溶解後、減圧濃縮し、再度それを繰り返した。残さにテトラヒドロフラン(300ml)を加えて溶解した溶液を、3,3-ジメチルアミノアクリル酸エチル(83.2g, 0.581mol)およびトリエチルアミン(96ml, 0.686mol)のテトラヒドロフラン(450ml)溶液に滴下し、15 時間加熱還流した。放冷後、反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残さに酢酸エチル(750ml)を加え溶解し、塩化アンモニウム水

(400ml)、飽和重曹水(200ml)、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより、褐色油状の粗生成物(206.50g)を得た。

### 第3工程



- 5 第2工程で得た粗生成物(206.50g)をテトラヒドロフラン(800ml)に溶解し、(S)-(+)-tert-ロイシノール塩酸塩(81.10g, 0.53mol)およびトリエチルアミン(74ml, 0.53mol)を加え、室温で50分間攪拌した。反応液をろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残さをジメチルホルムアミド(1000ml)に溶解し、炭酸カリウム(146.0g, 1.06mol)を加え90℃で3時間加熱攪拌した。氷冷下反応液を水(700ml)に
- 10 に加え、析出した固体をろ取り水で洗浄した。ろ取した固体を30%エタノール水(1000ml)に懸濁させ、ろ取した。この操作をヘキサン：エーテル=1：1の混合液で繰り返した。ろ過後減圧乾燥することにより、白色固体の目的物(184.74g, 収率76%)を得た。

- <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) (δ) ppm: 0.968 (9H, s), 1.27 (3H, t), 3.96-3.98 (2H, m), 4.18-4.27 (2H, m), 4.80 (1H, t, J=7.0Hz), 5.05 (1H, br), 8.22 (1H, d, J=11.2Hz), 8.60 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=7.2Hz)
- 15

### 第4工程

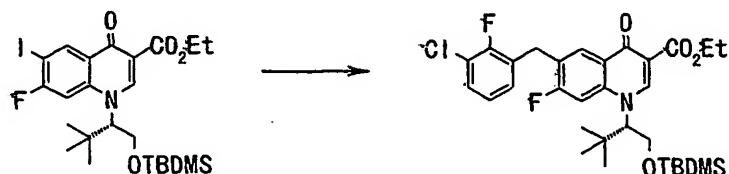


- 第3工程で得られた化合物(150.00g, 0.33mol)をジメチルホルムアミド(600ml)に溶解し、イミダゾール(28.80g, 0.42mol)およびtert-ブチルジメチルシリルクロリド(28.80g, 0.42mol)を加え、室温で6時間攪拌した。反応液に水(1200ml)を加えて酢酸エチル(800ml)で抽出し、有機層を水で3回、飽和食塩水の順で洗浄し、
- 20

硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=1：3 から 1：2)で精製することにより、白色アモルファスの目的物(164.30g, 収率 88%)を得た。

- <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) (δ) ppm: -0.08 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.67 (9H, s),  
 5 1.06 (9H, s), 1.41 (3H, t, J=7.1Hz), 4.05-4.18 (2H, m), 4.36-4.43 (3H, m), 7.32 (1H, d, J=10.3Hz), 8.65 (1H, s), 8.95 (1H, d, J=7.4Hz)

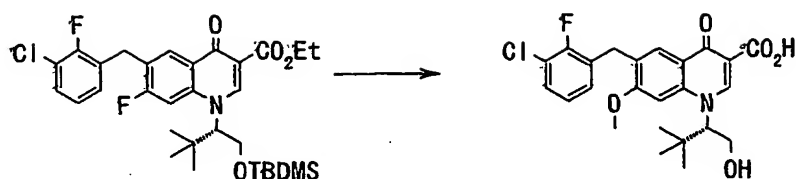
#### 第 5 工程



- 第 4 工程で得た化合物(75.0g, 0.13mol)をテトラヒドロフラン(580ml)に溶解し、  
 10 アルゴン気流下、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)(2.99g, 5.20mmol)およびトリ(2-フリル)ホスフィン(2.41g, 10.38mmol)を加え、臭化 3-クロロ-2-フルオロベンジル亜鉛(0.17mol)のテトラヒドロフラン溶液を 60℃で滴下し、滴下終了後 2 時間加熱還流した。放冷後、反応液に酢酸エチル(75ml)および飽和塩化アンモニウム水溶液(38ml)を加え、室温で 30 分間攪拌後、分液した。  
 15 有機層を水(75ml)で 2 回、飽和食塩水(200ml)の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=1：2 から 1：1)で精製することにより、褐色アモルファスの目的物(66.80g, 収率 73%)を得た。

- <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) (δ) ppm: -0.10 (3H, s), -0.01 (3H, s), 0.64 (9H, s),  
 20 s), 1.06 (9H, s), 1.40 (3H, t, J=7.1Hz), 4.04-4.15 (4H, m), 4.35-4.46 (3H, m), 6.95-7.03 (2H, m), 7.24-7.31 (2H, m), 8.38 (1H, d, J=8.8Hz), 8.66 (1H, s)

#### 第 6 工程



- 第5工程で得た化合物(2.41g, 4.07mmol)をメタノール(20ml)に溶解し、28% ナトリウムメトキシド メタノール溶液(8.4ml, 40.70mmol)および水(0.15ml, 8.14mmol)を加え、18 時間加熱還流した。反応液に水(1.4ml)を加え、室温で 1.5 時間攪拌した後にセライトでろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残さに水(25ml)および 2N 塩酸(20ml)を加え、5 分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮した。残さをヘキサン(20ml)でソニケーションし、静置後、デカントでヘキサンを除いた。これを 3 回繰り返した。残さにジエチルエーテル(30ml)を加えてソニケーション後、固体をろ取した。得られた固体を酢酸エチル(15ml)に加熱溶解し、ヘキサン(15ml)を加えて再結晶することにより白色固体の目的物(1.21g, 収率 64%)を得た。
- <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) (δ) ppm: 0.99 (9H, s), 3.99-4.11 (7H, m), 5.11-5.20 (2H, m), 7.19-7.25 (2H, m), 7.49-7.52 (2H, m), 8.03 (1H, s), 8.78 (1H, s), 15.39 (1H, s)
- MS(ESI): M<sup>+</sup> 462

#### 実施例 4-37

#### 第1工程



- 3-メトキシ-2-ニトロ安息香酸(20.00g, 0.10mol)をジメチルホルムアミド(100ml)に溶解し、炭酸カリウム(28.10g, 0.20mol)およびヨウ化メチル(7.60ml, 0.12mol)を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を水(300ml)に加えて攪拌した。析出した固体をろ取し、水(200ml)で洗浄した後に減圧乾燥することにより白色固

体の粗生成物(23.90g)を得た。

## 第2工程



第1工程で得た粗生成物(23.90g)をテトラヒドロフラン(150ml)およびメタノール(50ml)の混合溶媒に懸濁させ、5%パラジウム-炭素(含水)(2.30g)を加えた。混合物を水素雰囲気下、室温で19.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(200ml)を加えてセライトでろ過し、ろ液を減圧濃縮し、水をトルエンと共に共沸的に除去することにより、褐色油状の粗生成物(18.80g)を得た。

## 第3工程



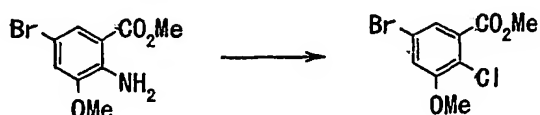
10

第2工程で得た粗生成物(18.80g)をジメチルホルムアミド(200ml)に溶解し、N-ブロモスクシンイミド(17.98g, 0.10mol)を5℃で分割添加した。添加終了後同温で30分間攪拌した。反応液を水(500ml)に注ぎ込み、酢酸エチル(300ml)で2回抽出し、有機層を水(300ml)、飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製することにより、黄色油状の目的物(25.11g, 収率95%)を得た。

15

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.86 (6H, s), 6.02 (2H, brs), 6.90 (1H, s), 7.60 (1H, s)

## 第4工程





第 3 工程で得た化合物(25.11g, 96.54mmol)を水(50ml)に懸濁させ、濃塩酸(25ml)を加え、5℃で亜硝酸ナトリウム(7.33g, 106.22mmol)の水溶液(100ml)を滴下した。滴下終了後同温で 5 分間攪拌した。この反応液を塩化第一銅(9.55g, 96.47mmol)の濃塩酸(75ml)溶液に室温で滴下した。滴下終了後、室温で 13 時間攪拌し、反応液に水(200ml)を加え、酢酸エチル(400ml)で抽出した。有機層を水(400ml)、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより、オレンジ色固体の目的物(15.18g, 収率 56%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.92 (3H, s), 3.93 (3H, s), 7.16 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ )

#### 10 第 5 工程



第 4 工程で得た化合物(74.80g, 0.27mol)をジクロロメタン(300ml)に溶解し、10℃以下で 1M 三臭化ホウ素/ジクロロメタン溶液(700ml, 0.70mol)を滴下し、滴下終了後室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を氷水(1500ml)に加え、析出した固体をろ取した。ろ液を分層し、水層を酢酸エチル(200ml)で抽出し、有機層を合わせて減圧濃縮した。ろ取した固体および残さをジエチルエーテル(1000ml)に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液(1000ml)を加えて抽出した。水層に 2N 塩酸(500ml)を加えて攪拌した後、酢酸エチル(800ml)で抽出した。混合液を分液し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後ろ過し、減圧濃縮することによりベージュ色固体の目的物(63.83g, 収率 95%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO}-d_6$ , 300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 7.23 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.28 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 10.99 (1H, s), 13.55 (1H, brs)

#### 第 6 工程



第 5 工程で得た化合物(63.83g, 0.25mol)をジメチルホルムアミド(400ml)に溶解し、炭酸カリウム(87.70g, 0.64mol)およびヨウ化エチル(81.20ml, 1.02mol)を加え、50℃で 3 時間加熱撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水(600ml)および酢酸エチル(400ml)を加えて分液し、水層を酢酸エチル(400ml)で抽出し、有機層を合わせて食塩水(3 回)、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後ろ過し、減圧濃縮することにより褐色固体の目的物(76.38g, 収率 98%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 1.39 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.48 (3H, t), 4.11 (2H, q), 4.38 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.12 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ )

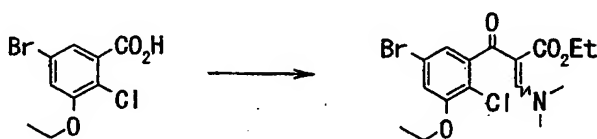
# 10 第 7 工程



第 6 工程で得た化合物(76.38g, 0.25mol)をエタノール(250ml)に溶解し、8N 水酸化ナトリウム水溶液(62.00ml, 0.50mol)を加え、50℃で 30 分間加熱撹拌した。氷冷下反応液に 2N 塩酸(250ml)を加えて撹拌した後、酢酸エチル(350ml)で 2 回抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより淡褐色固体の目的物(68.79g, 収率 99%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 1.50 (3H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.12 (2H, q,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.19 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.65 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ )

# 第 8 工程

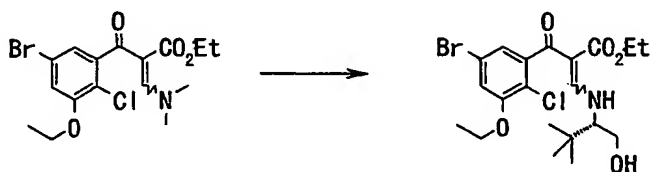


# 20

第 7 工程で得た化合物(85.17g, 0.31mol)をトルエン(450ml)に溶解し、塩化チオニル(44.40ml, 0.61mol)およびジメチルホルムアミド(触媒量)を加え、90℃で 1 時間撹拌した。放冷後反応液を減圧濃縮し、残さをトルエンに溶解した後、混合液を減圧濃縮し、これを数回繰り返した。残さをテトラヒドロフラン(250ml)に溶

解した溶液を、3,3-ジメチルアミノアクリル酸エチル(43.60g, 0.31mol)およびトリエチルアミン (50.90ml, 0.37mol)のテトラヒドロフラン(200ml)溶液に滴下し、15 時間加熱還流した。放冷後、反応液に水(300ml)および酢酸エチル(500ml)を加えて攪拌した後に分液し、有機層を水(300ml)、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナ  
5 トリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより褐色油状の粗生成物(124.80g)を得た。

#### 第9工程



第8工程で得た粗生成物(124.80g)をテトラヒドロフラン(500ml)に溶解し、  
10 (S)-(+)-tert-ロイシノール塩酸塩(46.80g, 0.31mol)およびトリエチルアミン(42.50ml, 0.31mol)を加え、室温で 40 分間攪拌した。反応液をろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残さを酢酸エチル(800ml)に溶解し、水で 2 回、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより褐色油状の粗生成物(131.30g)を得た。

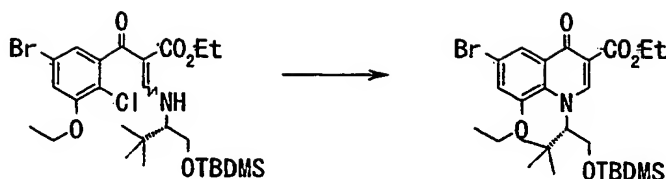
#### 15 第10工程



第9工程で得た粗生成物(131.30g)をジメチルホルムアミド(400ml)に溶解し、イミダゾール (27.00g, 0.40mol)および tert-ブチルジメチルシリルクロリド(41.30g, 0.27mol)を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エ  
20 チル(500ml)で2回抽出し、有機層を水で 3 回、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより褐色油状の粗生成物

(159.80g)を得た。

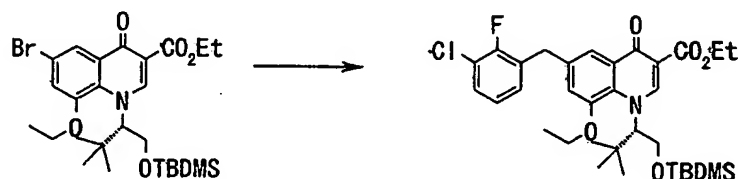
# 第 11 工程



第 10 工程で得た粗生成物(159.80g)をトルエン(1100ml)に溶解し、水素化ナトリウム(15.80g, 0.40mol)を加え、100℃で 14 時間加熱撹拌した。氷冷下反応液に 1N 塩酸(400ml)を加えて撹拌した後に分液し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮して得られた残さをジメチルホルムアミド(500ml)に溶解し、炭酸カリウム(42.10g, 0.31mol)およびヨウ化エチル(24.40ml, 0.31mol)を加え、50℃で 1.5 時間加熱撹拌した。氷冷下反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(400ml)を加えて撹拌した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を水、食塩水で 2 回、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=1：3 から 2：3)で精製することにより、褐色油状の目的物(76.50g, 収率 45%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) (δ) ppm: -0.05 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.73 (9H, s), 0.98 (9H, s), 1.40 (3H, t), 1.53-1.59 (3H, m), 4.10-4.24 (4H, m), 4.34-4.44 (2H, m), 6.10-6.14 (1H, m), 7.22 (1H, s), 8.32 (1H, t, J=2.4Hz), 8.70 (1H, s)

# 第 12 工程



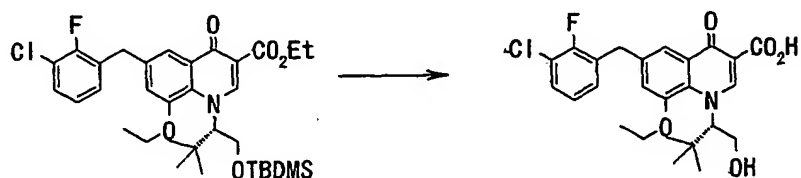
20

第 11 工程で得た化合物(76.50g, 0.14mol)をテトラヒドロフラン(500ml)に溶解し、アルゴン気流下、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)(3.17g, 5.51mmol)およびトリ(2-フリル)ホスフィン(2.56g, 11.03mmol)を加え、前述の通

り調製した臭化 3-クロロ-2-フルオロベンジル亜鉛(0.28mol)テトラヒドロフラン  
 溶液を 60℃で滴下し、滴下終了後 2.5 時間加熱還流した。放冷後、反応液に飽和  
 塩化アンモニウム水溶液(600ml)を加え、室温で 1 時間攪拌後セライトろ過した。  
 分層後、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。一方、有機層は減圧濃縮後、酢酸エ  
 5 チルに再溶解し、先の抽出液と合わせた。この有機層を 1N 塩酸、飽和食塩水の順  
 で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して濾過後、減圧濃縮した。得られた残さをジメ  
 チルホルムアミド(400ml)に溶解し、炭酸カリウム(19.00g, 0.14mol)およびヨウ  
 化エチル(11.00ml, 0.14mol)を加え、50℃で 1.5 時間加熱攪拌した。氷冷下反応  
 液に飽和塩化アンモニウム水溶液(400ml)を加えて攪拌した後、酢酸エチル  
 10 (500ml)で抽出した。有機層を水、食塩水(2 回)および飽和食塩水で洗浄し、硫酸  
 ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマト  
 グラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:2 から 1:1)で精製することにより、褐色  
 油状の目的物(72.10g, 収率 85%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) (δ) ppm: -0.07 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.70 (9H, s),  
 15 1.24 (9H, s), 1.39 (3H, t, J=7.2Hz), 1.51-1.54 (3H, m), 4.05 (2H, s),  
 4.07-4.19 (4H, m), 4.33-4.45 (2H, m), 6.12-6.15 (1H, m), 6.99-7.02 (2H,  
 m), 7.04-7.09 (1H, m), 7.19-7.25 (1H, m), 8.06 (1H, d, J=2.4Hz), 8.69  
 (1H, s)

### 第 13 工程



第 12 工程で得た化合物(65.80g, 0.11mol)をエタノール(200ml)に溶解し、1N  
 水酸化ナトリウム水溶液(640ml, 0.64mol)を加え、2 時間加熱還流した。氷冷下反  
 応液に 2N 塩酸(350ml)を加えて攪拌した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層  
 を水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、  
 25 残さにジエチルエーテル(500ml)を加え、ソニケーションを行い、得られた固体を  
 ろ取した。ろ取した固体を酢酸エチル(250ml)に加熱溶解し、ヘキサン(50ml)を加

え、晶析した固体をろ取し、減圧乾燥することにより、白色固体の目的物(41.10g, 収率 81%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.93 (9H, s), 1.49 (3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.00 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 4.20 (2H, s), 4.22-4.33 (2H, m), 5.12 (1H, t), 6.36 (1H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.21 (1H, m), 7.39-7.48 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.79 (1H, s), 8.79 (1H, s), 15.04 (1H, s)

MS (ESI) :  $M^+$  476

実施例 1-3 ~ 1-102、2-1 ~ 2-8、3-1 ~ 3-86、4-1 ~ 4-54

- 10 実施例 1-1、1-2 及び上記の実施例と同様にして実施例 1-3 ~ 1-102、2-1 ~ 2-8、3-1 ~ 3-86 及び 4-1 ~ 4-54 の化合物を得た。これらの化学構造式をそれぞれ表 1、表 2、表 3 及び表 4 に示す。

#### 試験例

- 15 次に、本発明化合物の HIV インテグラーゼ阻害活性の評価方法について説明する。

##### (i) 組換え体インテグラーゼ遺伝子発現系の構築

- HIV インテグラーゼ全長遺伝子 (J. Virol., 67, 425-437 (1993)) の 185 番目のフェニルアラニンをヒスチジンに置き換え、プラスミド pET21a (+) (ノバゲン製) の制限酵素 Nde I と Xho I 部位に挿入し、インテグラーゼ発現ベクター pET21a-INF185H を構築した。
- 20

##### (ii) インテグラーゼタンパク質の生産と精製

- (i) で得られたプラスミド pET21a-INF185H で形質転換した大腸菌組換え体 BL21 (DE3) を、アンピシリンを含む液体培地で、30℃、振盪培養し、対数増殖期になった時点で、イソプロピルーβ-D-チオガラクトピラノシド (isopropyl-β-D-thiogalactopyranoside) の添加によりインテグラーゼ遺伝子の発現を促した。続けて 3 時間培養し、インテグラーゼタンパク質の蓄積を促し、遠心分離により組換え体大腸菌をペレットとして集め、-80℃にて保存した。
- 25

この大腸菌を、1M 塩化ナトリウムを含む Lysis 緩衝液 (20mM HEP

ES (pH 7.5)、5mM DTT、10mM CHAPS、10%グリセロール) に懸濁、加圧・減圧処理を繰り返し破碎、4℃、40,000×g、60分の遠心分離により水溶性画分(上清)を回収した。これを、塩化ナトリウムを含まないLysis緩衝液で10倍希釈した後、SP-Sepharose (ファルマシア製) と混合、4℃にて60分攪拌し、インテグラーゼタンパク質をレジンに吸着させた。レジンを、100mM塩化ナトリウムを含むLysis緩衝液で洗浄後、1M塩化ナトリウムを含むLysis緩衝液でインテグラーゼタンパク質を溶出した。

溶出したインテグラーゼタンパク質溶液をSuperdex 7.5 (ファルマシア製) カラムに供し、ゲル濾過を行った。1M塩化ナトリウムを含むLysis緩衝液でタンパク質を溶出させた。

得られたインテグラーゼタンパク質の画分を集め、-80℃にて保存した。

#### (iii) DNA溶液の調製

グライナーにて合成された以下に示すDNAをTE緩衝液(10mM Tris-塩酸(pH8.0), 1mM EDTA)に溶解、ドナーDNA、ターゲットDNA、それぞれの相補鎖(+と-鎖)を1μMとなるよう混合、95℃で5分、80℃で10分、70℃で10分、60℃で10分、50℃で10分、40℃で10分加温した後、25℃で保温することにより二本鎖DNAとし、これを用いた。

ドナーDNA (-鎖は5'末端にビオチン付加)

20 Donor+鎖: 5'-Biotin-ACC CTT TTA GTC AGT GTG GAA AAT CTC TAG CA-3' (配列番号1)

Donor-鎖: 5'-ACT GCT AGA GAT TTT CCA CAC TGA CTA AAA G-3' (配列番号2)

ターゲットDNA (+、-鎖共に3'末端にジゴキシゲニン付加)

25 Target+鎖: 5'-TGA CCA AGG GCT AAT TCA CT-Dig-3' (配列番号3)

Target-鎖: 5'-AGT GAA TTA GCC CTT GGT CA-Dig-3' (配列番号4)

#### (iv) 酵素(HIVインテグラーゼ)阻害活性の測定

ドナーDNAをTE緩衝液で10 nMとなるように希釈し、50  $\mu$ lを、ストレプトアビジンコートしたマイクロタイタープレート(ロシュ製)の各ウェルに加え、37℃で60分吸着させた。次いで、0.1%ツイーン20を含むリン酸緩衝液(ダルベッコPBS、三光純薬製)及びリン酸緩衝液で洗浄した後、下記組成の

5 反応液(70  $\mu$ l)、反応液で希釈した被験物質(10  $\mu$ l)及び100  $\mu$ g/m<sup>1</sup>インテグラーゼタンパク質(10  $\mu$ l)を各ウェルに加え、37℃で60分間反応させた。

次いで、50 nMターゲットDNA(10  $\mu$ l)を加え、37℃、10分間反応させた後、0.1%ツイーン20を含むリン酸緩衝液で洗浄し、反応を停止させた。

10 次いで、100 mU/m<sup>1</sup>パーオキシダーゼ標識抗ジゴキシゲニン抗体溶液(ロシュ製、100  $\mu$ l)を加え、37℃で60分反応させた後、0.1%ツイーン20を含むリン酸緩衝液で洗浄した。

次いで、パーオキシダーゼ呈色溶液(バイオラッド、100  $\mu$ l)を加え、室温で4分間反応させた後、1N硫酸(100  $\mu$ l)を加え発色を停止させた後、45

15 0 nmにおける吸光度を測定した。

本発明化合物のHIVインテグラーゼ阻害活性(IC<sub>50</sub>)は、以下に示す計算式から求めた阻害率より算出した。結果を表5、表6及び表7に示す。

$$\text{阻害率 (\%)} = [1 - (\text{Object-Blank}) / (\text{Control-Blank})] \times 100$$

20 Object; 被検化合物存在下ウェルの吸光度

Control; 被検化合物非存在下ウェルの吸光度

Blank; 被検化合物非存在下、インテグラーゼタンパク質非存在下ウェルの吸光度

## 25 抗ウイルス活性の評価

本発明化合物と既知の抗HIV剤の併用効果は、以下の要領で測定することができる。

例えば、既存のヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(ジドブジン、ラミブジン、テノフォビル)、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(エファビレンツ)あるいはプ



ロテアーゼ阻害剤（インジナビル、ネルフィナビル）と被験物質Aとの2剤併用効果等を、HIV-1 III Bに感染したCEM-S S細胞を用いてXTT法により評価する。

また、被験物質A、ジドブジン、ラミブチンとの3剤併用、又は、被験物質A、

- 5 テノフォビル、ラミブチンとの3剤併用効果等を評価する。

併用試験の前に、各薬剤単独の $IC_{50}$ および $CC_{50}$ を測定する。この結果から決定された、5濃度の薬剤Aと9濃度の薬剤Bを組み合わせ、2剤併用効果を評価する。また、3剤併用では、高濃度の薬剤Bおよび薬剤Cを混合し、薬剤Aと濃度を組み合わせ評価する。

- 10 被験物質及び併用薬剤の単独ないしは併用時の実験成績を、Prichard and Shipman MacSynergy II version 2.01 および Delta graph version 1.5d のプログラムにより、解析する。3回の実験から得られた、組み合わせた各薬剤の濃度における阻害率より95%（もしくは68%、99%）信頼限界で三次元プロットを作成し、そこから算出される $\mu M^2\%$ の数値から併用効果を判断する。判断基準を
- 15 以下に示す。

相互作用の定義	$\mu M^2\%$
---------	-------------

強い相乗作用	>100
--------	------

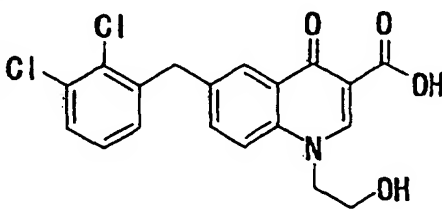
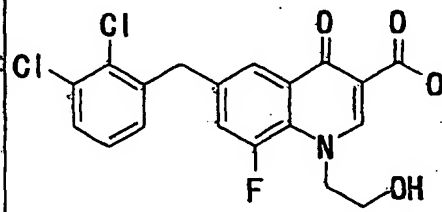
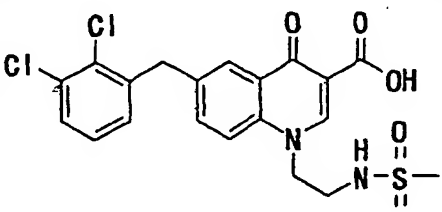
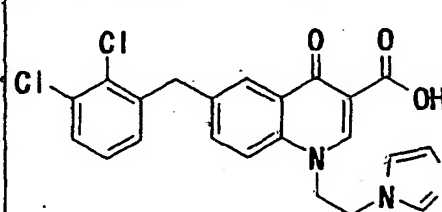
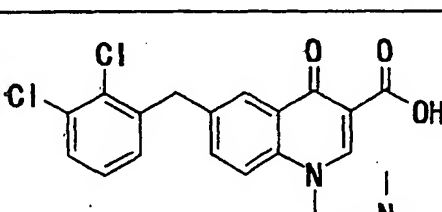
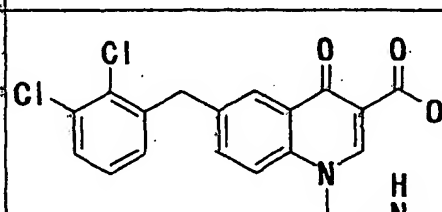
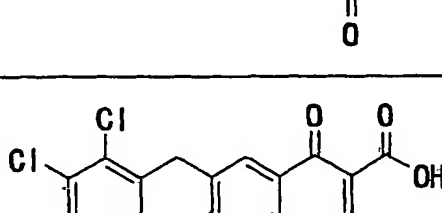
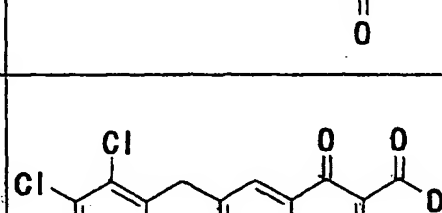
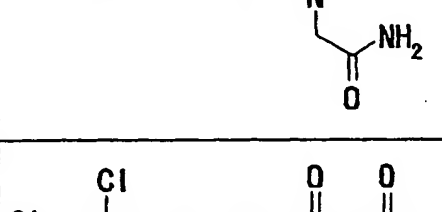
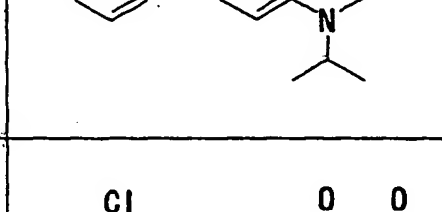
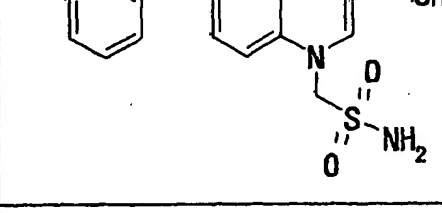
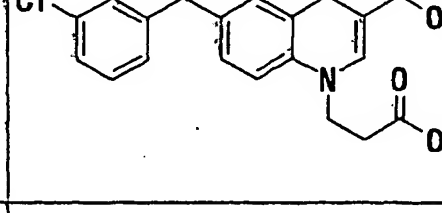
わずかな相乗作用	+51~+100
----------	----------

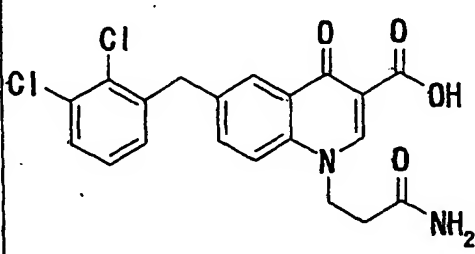
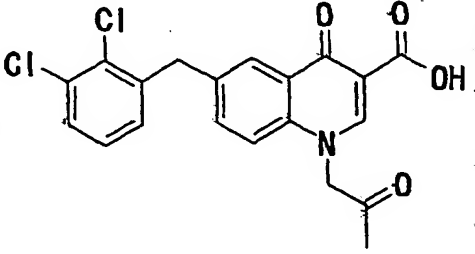
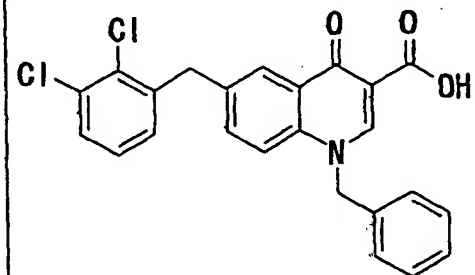
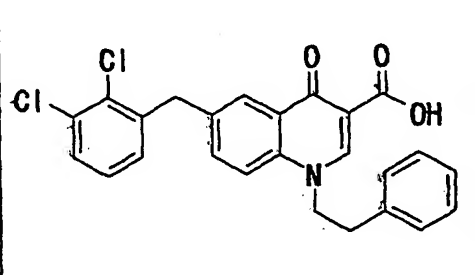
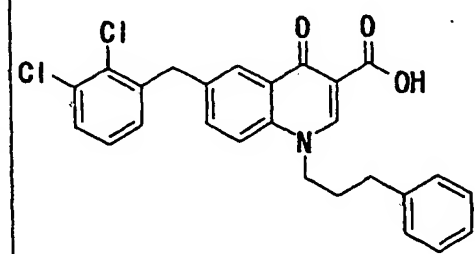
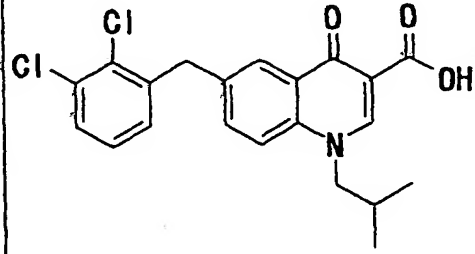
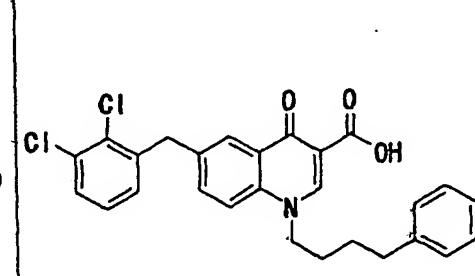
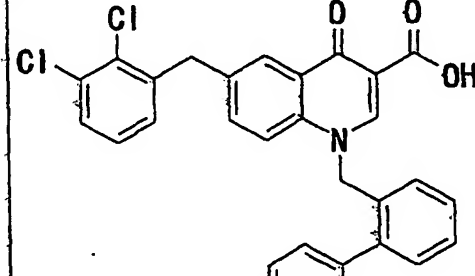
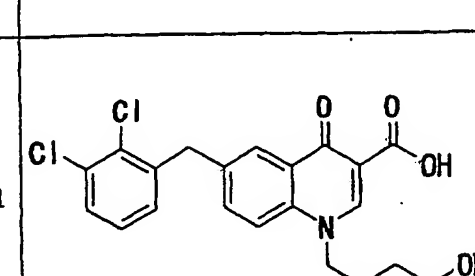
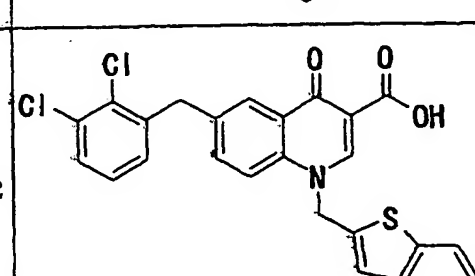
相加作用	+50~-50
------	---------

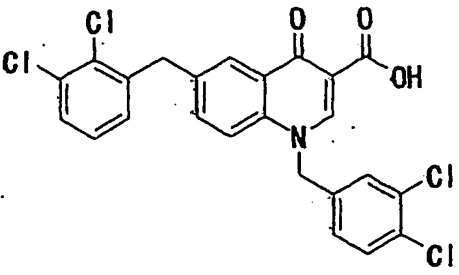
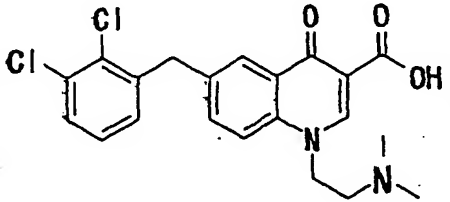
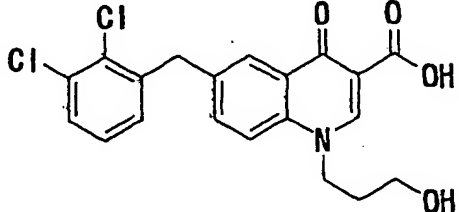
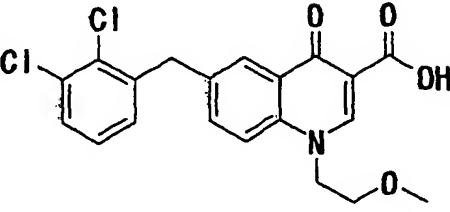
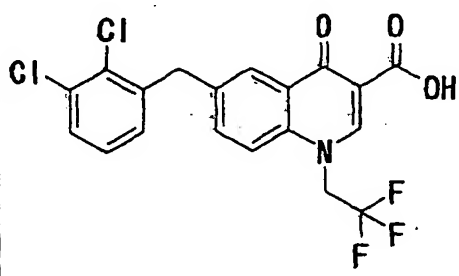
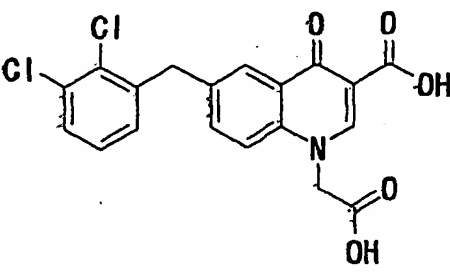
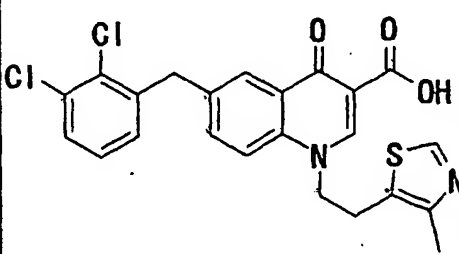
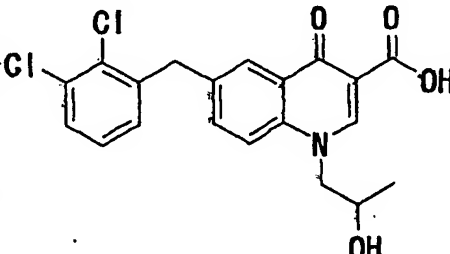
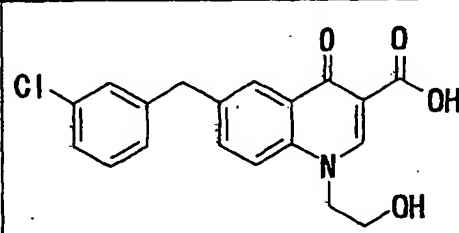
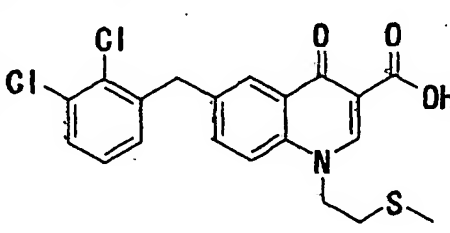
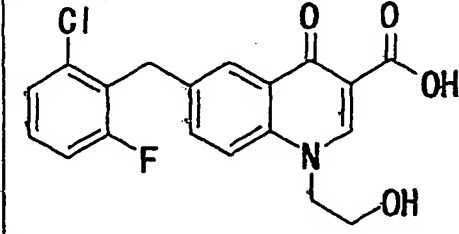
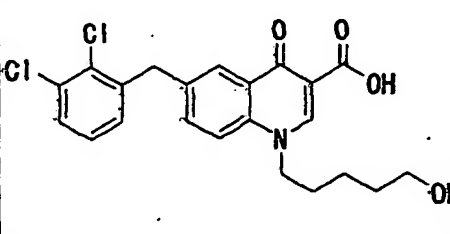
- |             |          |
|-------------|----------|
| 20 わずかな拮抗作用 | -51~-100 |
|-------------|----------|

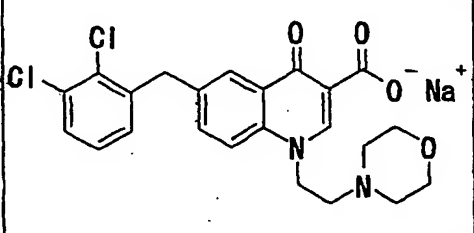
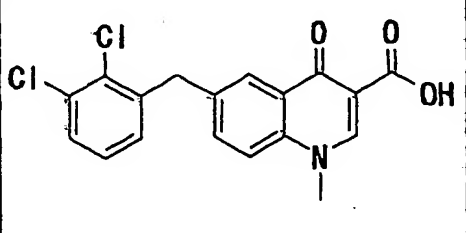
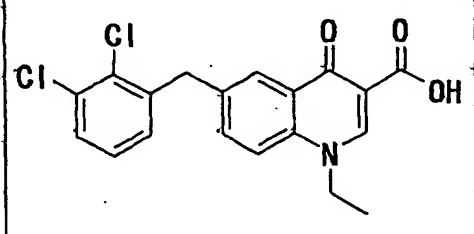
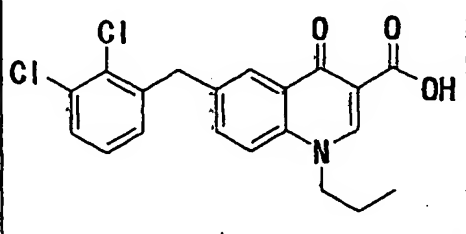
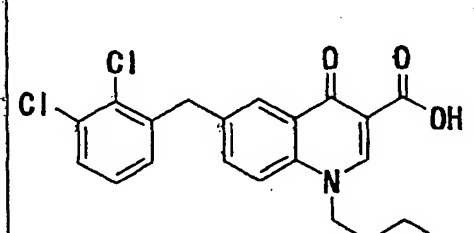
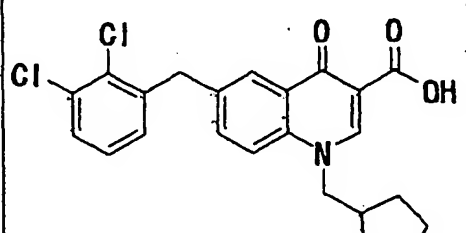
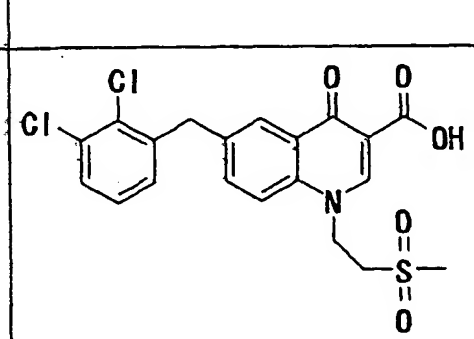
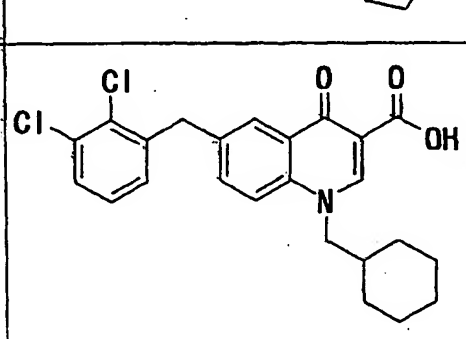
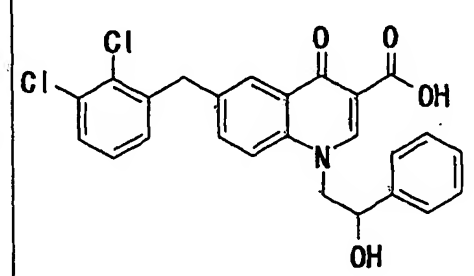
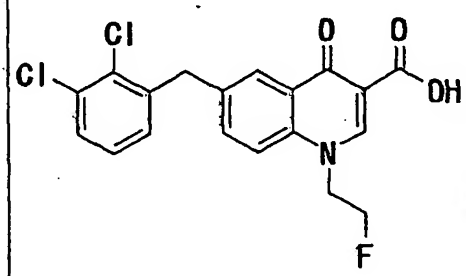
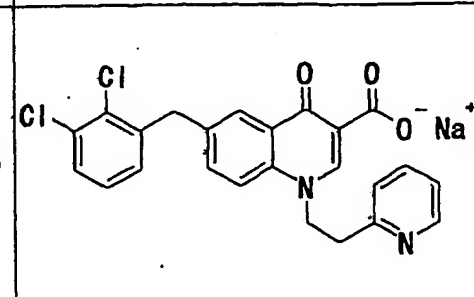
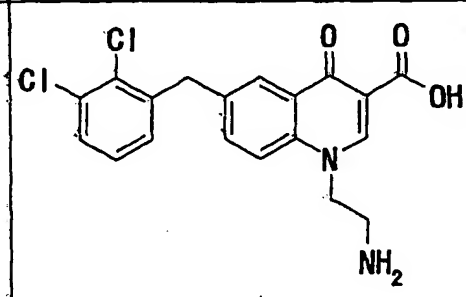
強い拮抗作用	<-100
--------	-------

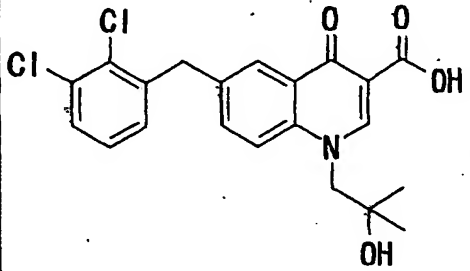
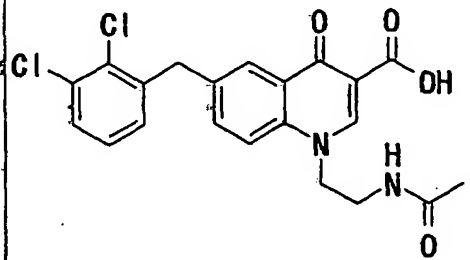
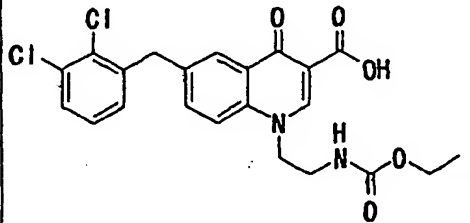
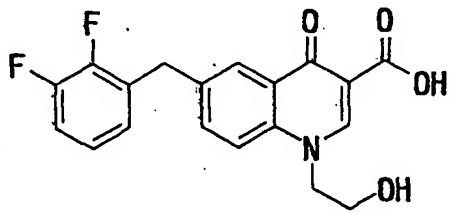
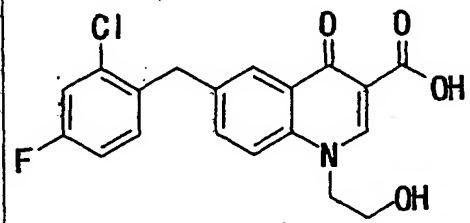
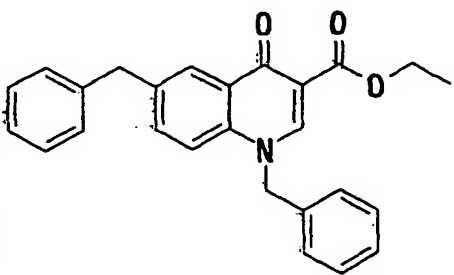
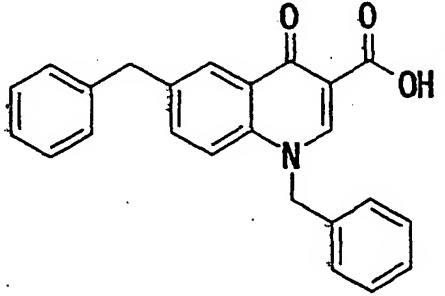
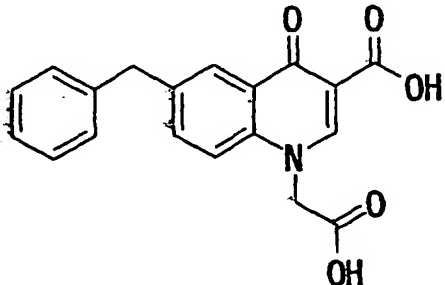
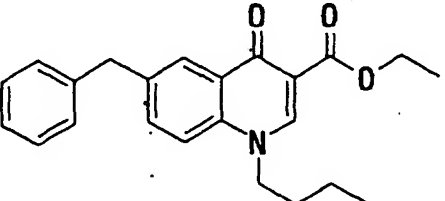
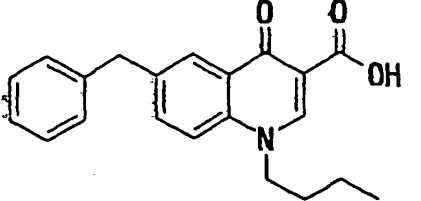
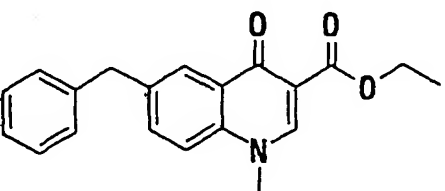
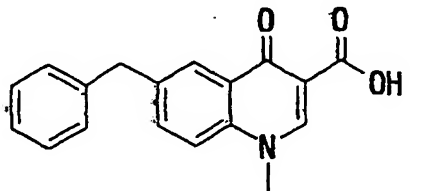
表 1

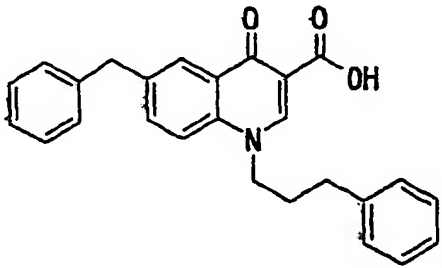
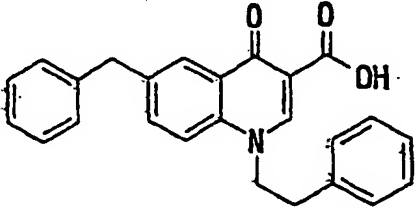
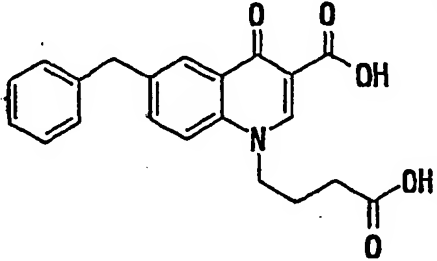
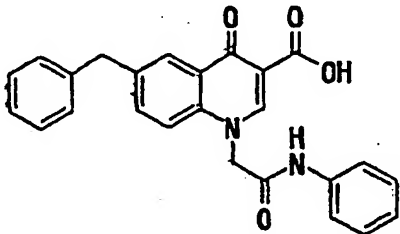
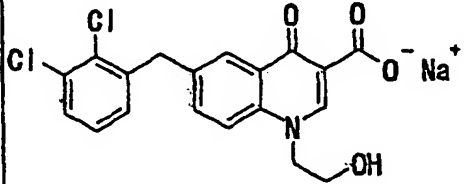
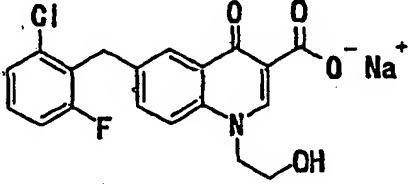
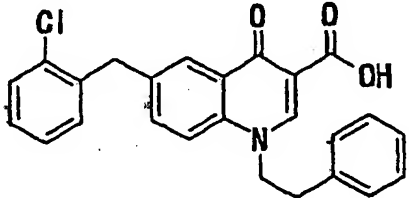
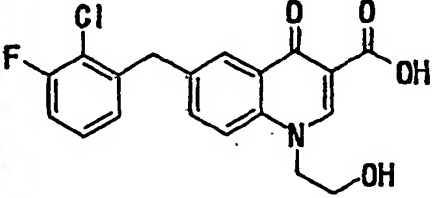
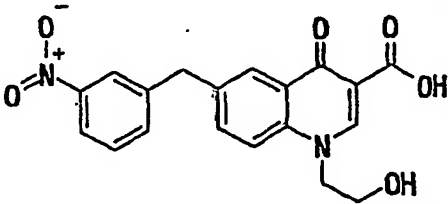
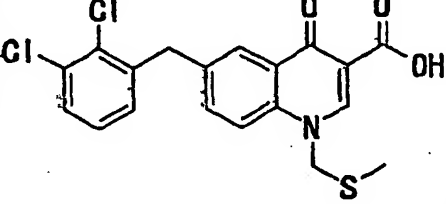
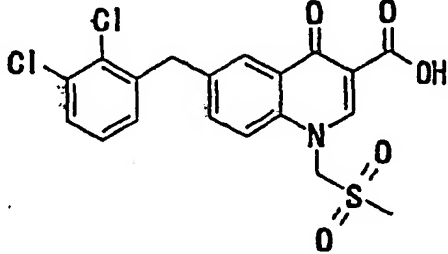
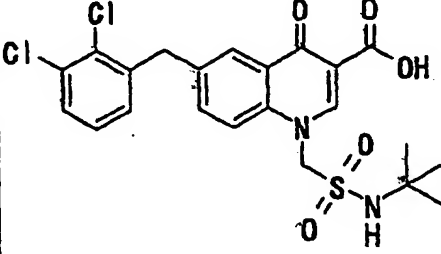
1-1		1-2	
1-3		1-4	
1-5		1-6	
1-7		1-8	
1-9		1-10	
1-11		1-12	

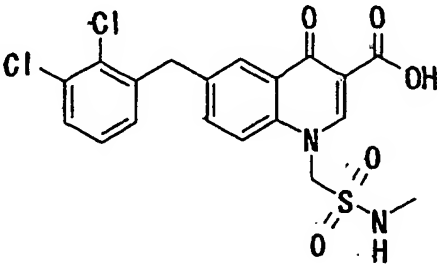
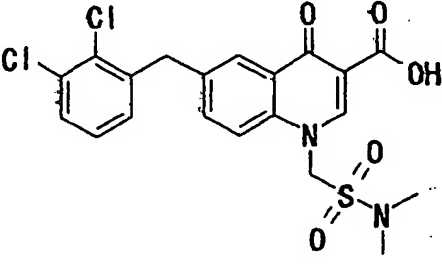
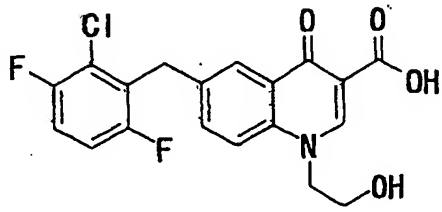
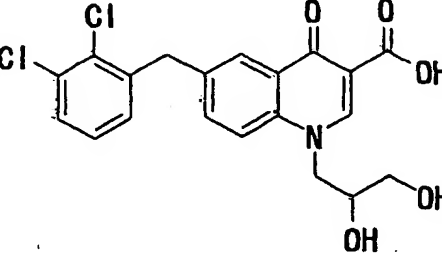
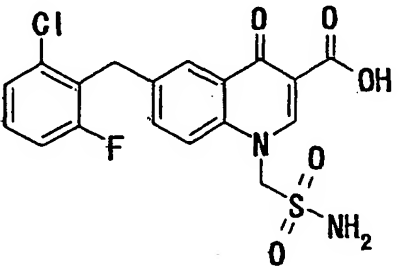
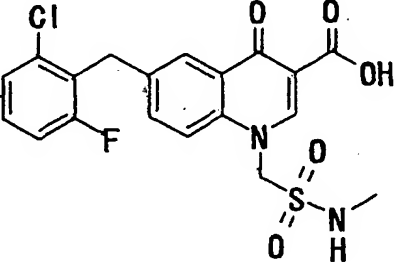
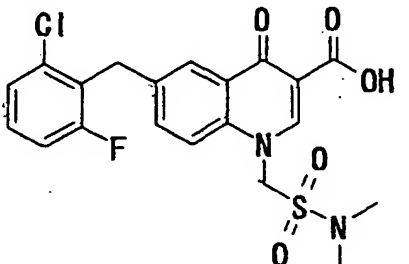
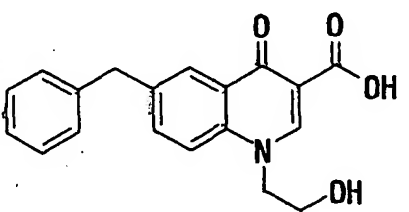
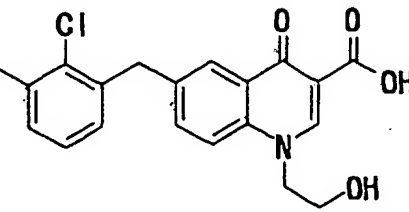
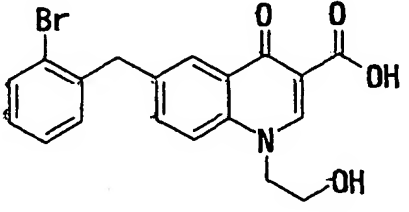
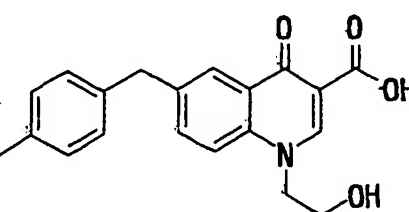
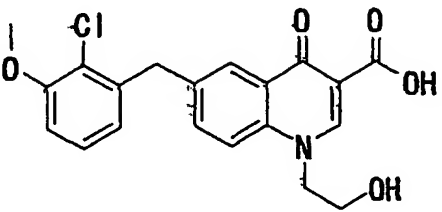
1-13		1-14	
1-15		1-16	
1-17		1-18	
1-19		1-20	
1-21		1-22	

1-23		1-24	
1-25		1-26	
1-27		1-28	
1-29		1-30	
1-31		1-32	
1-33		1-34	

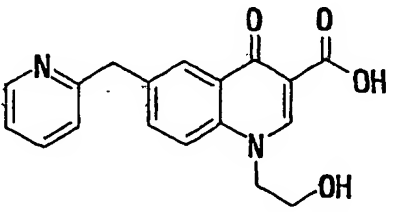
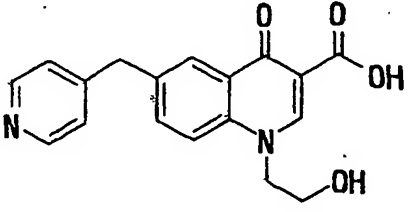
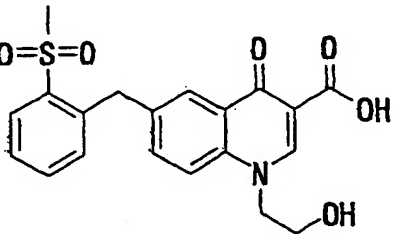
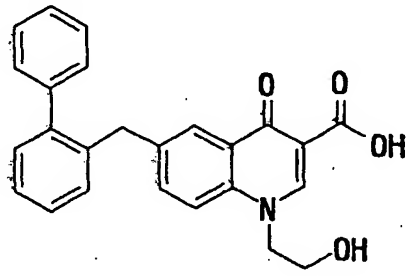
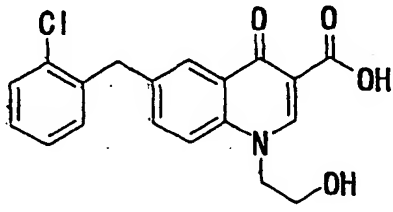
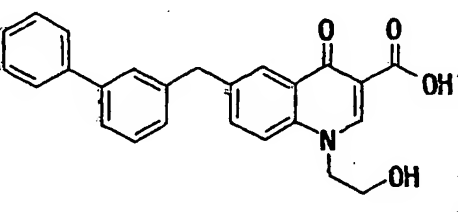
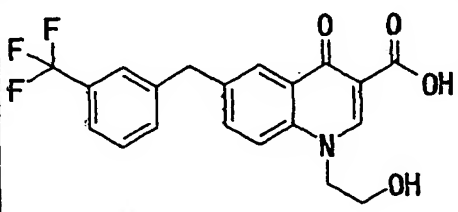
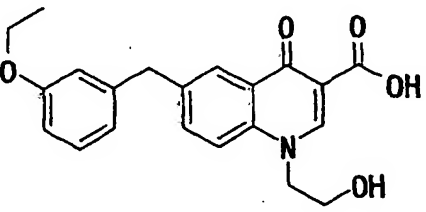
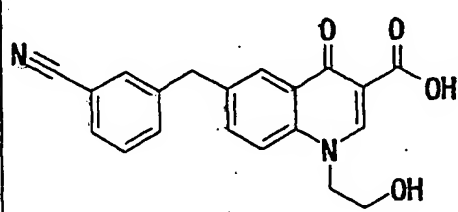
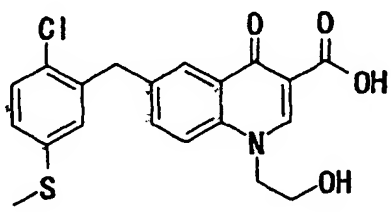
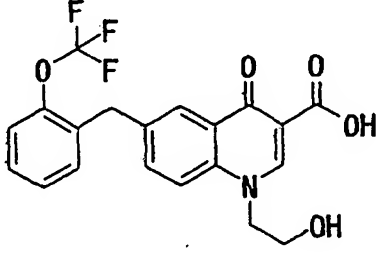
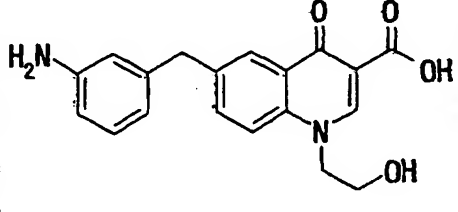
1-35		1-36	
1-37		1-38	
1-39		1-40	
1-41		1-42	
1-43		1-44	
1-45		1-46	

1-47		1-48	
1-49		1-50	
1-51		1-52	
1-53		1-54	
1-55		1-56	
1-57		1-58	

1-59		1-60	
1-61		1-62	
1-63		1-64	
1-65		1-66	
1-67		1-68	
1-69		1-70	

1-71		1-72	
1-73		1-74	
1-75		1-76	
1-77		1-78	
1-79		1-80	
1-81		1-82	



1-83		1-84	
1-85		1-86	
1-87		1-88	
1-89		1-90	
1-91		1-92	
1-93		1-94	

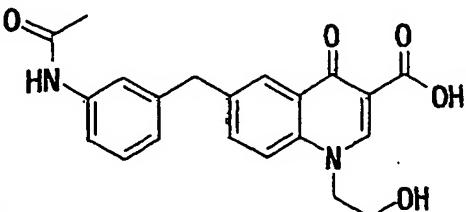
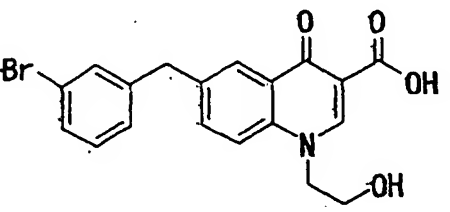
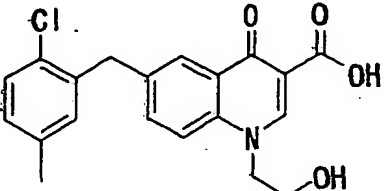
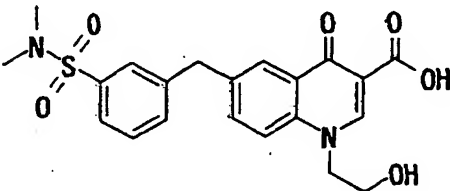
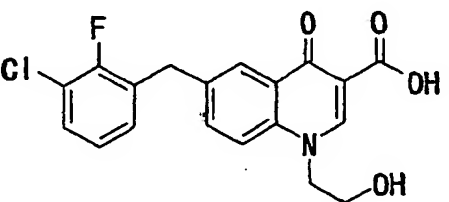
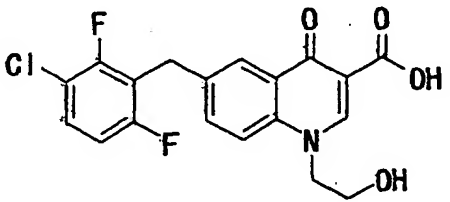
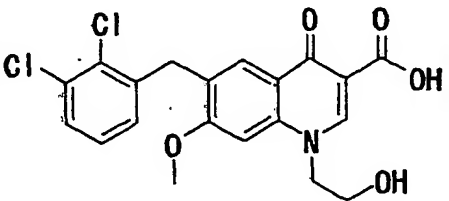
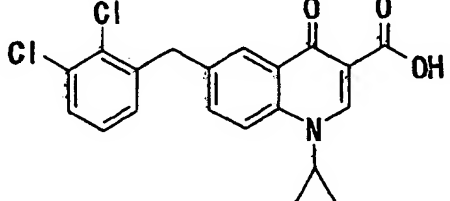
1-95		1-96	
1-97		1-98	
1-99		1-100	
1-101		1-102	

表 2

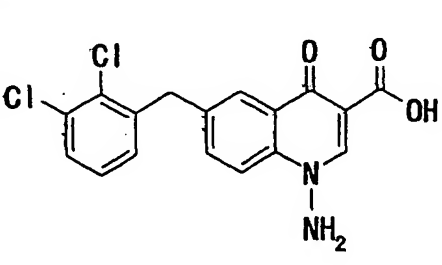
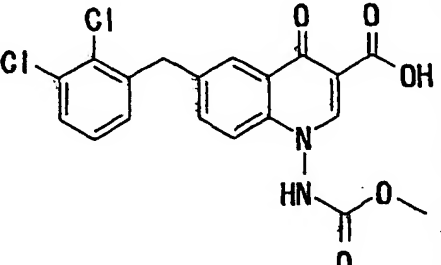
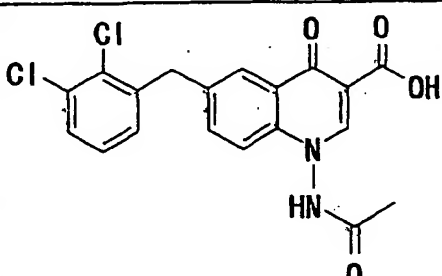
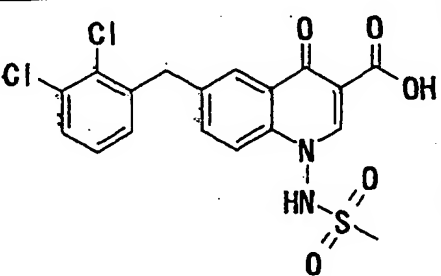
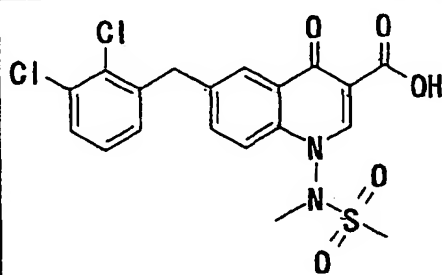
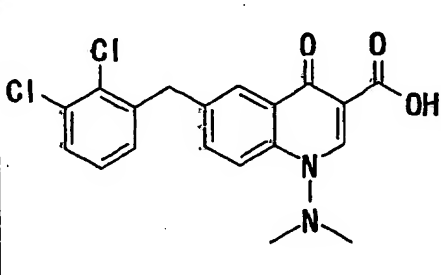
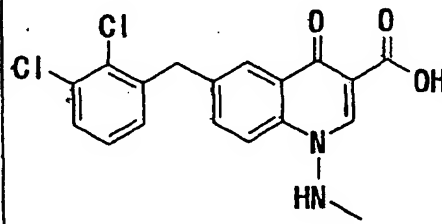
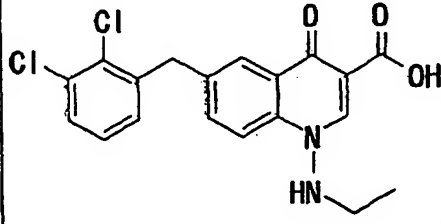
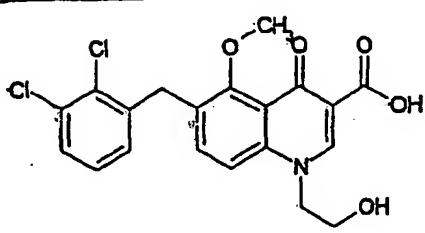
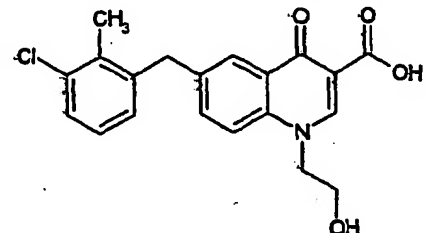
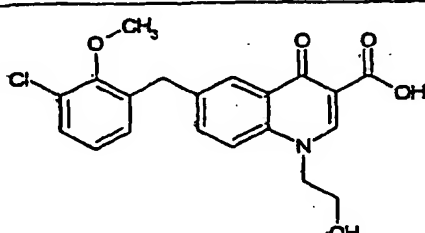
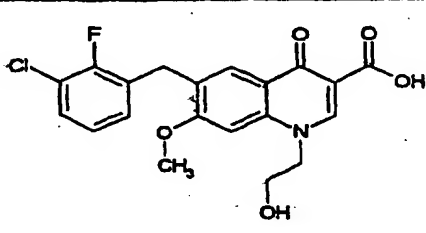
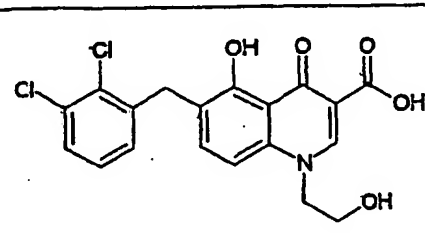
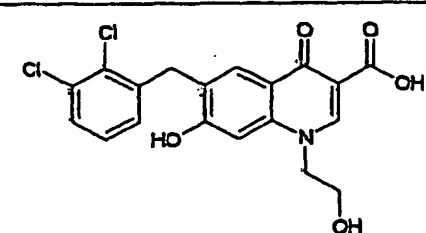
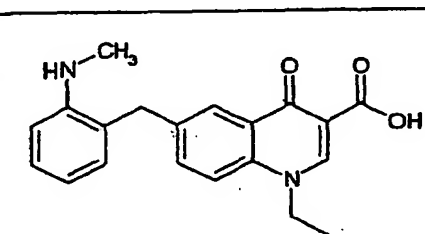
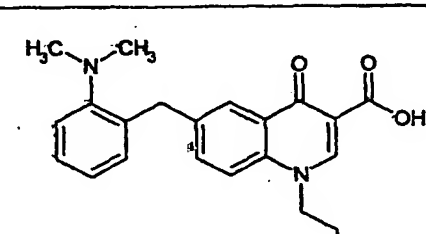
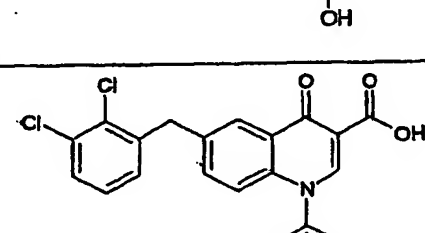
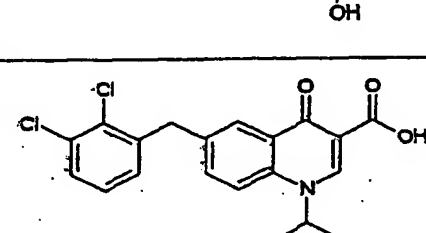
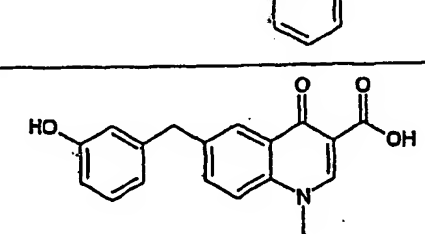
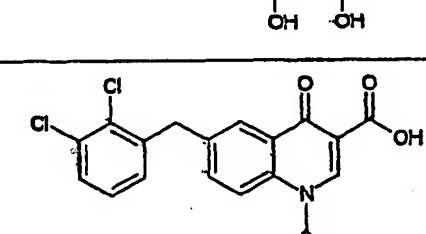
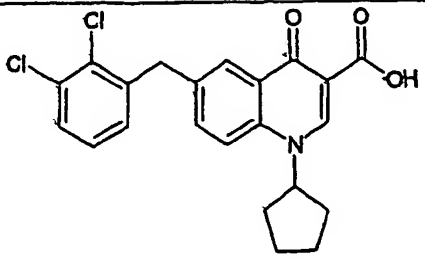
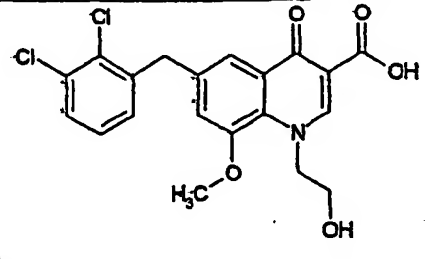
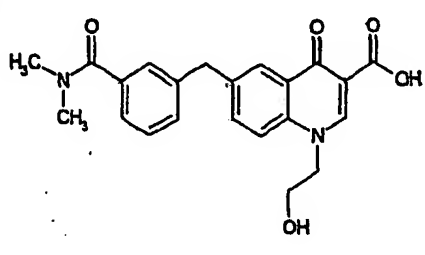
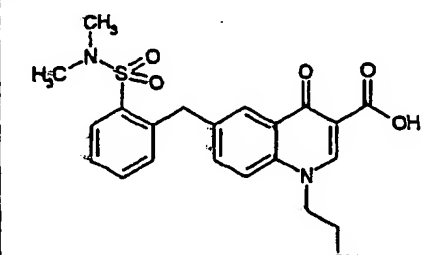
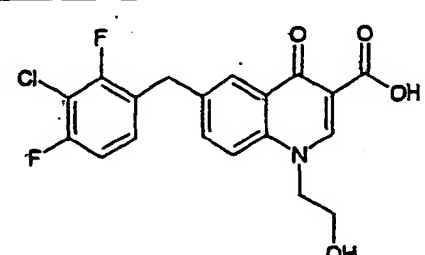
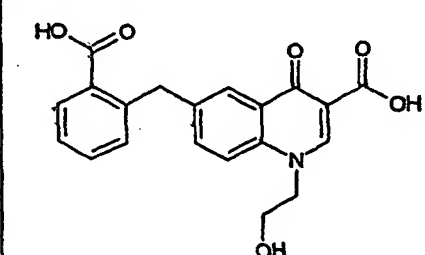
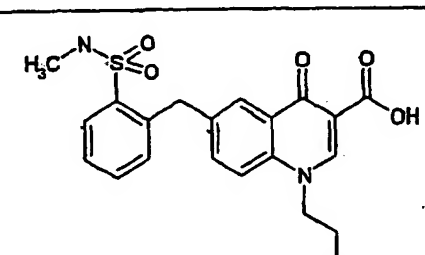
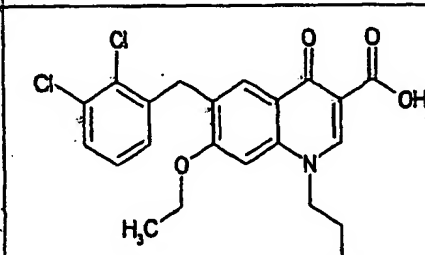
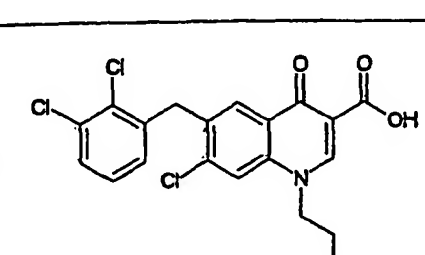
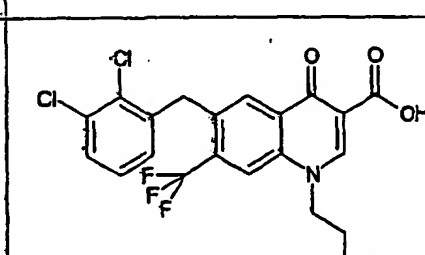
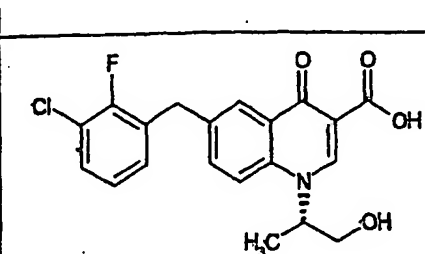
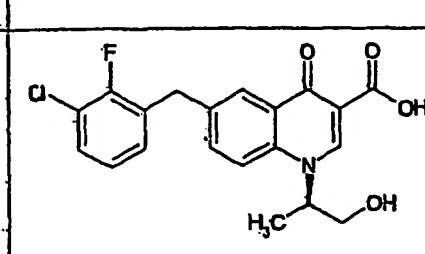
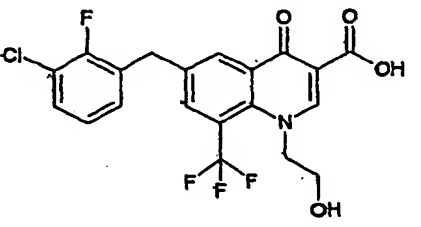
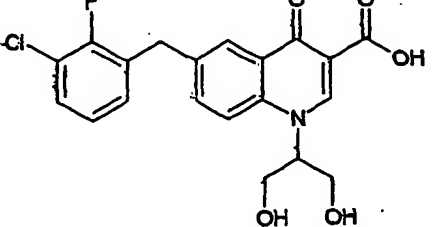
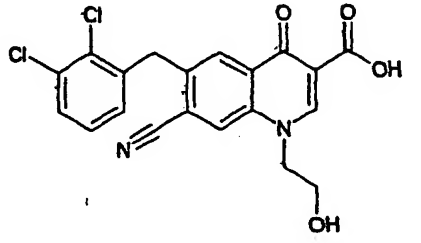
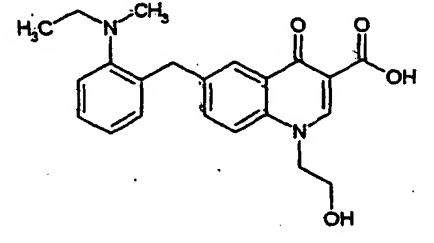
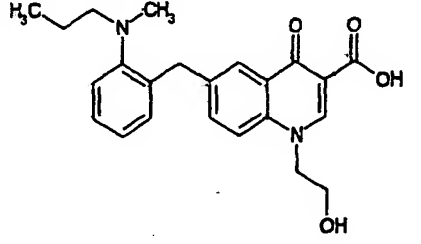
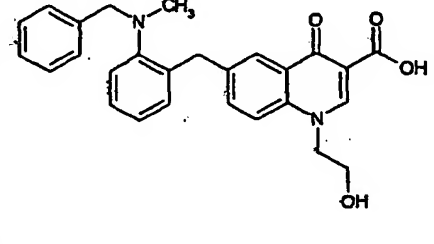
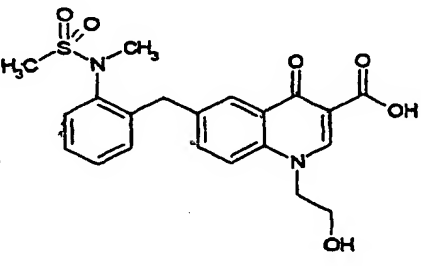
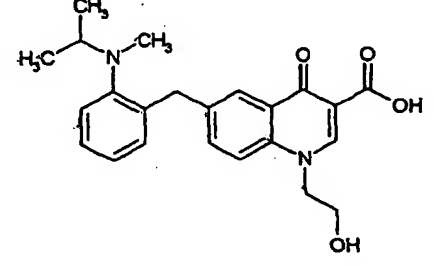
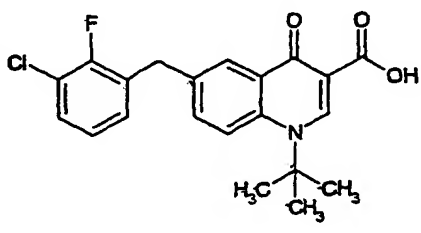
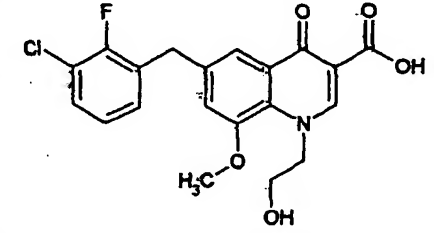
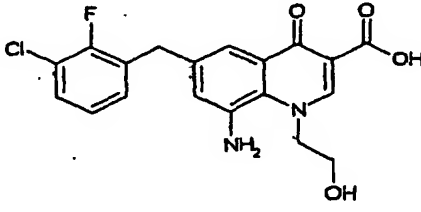
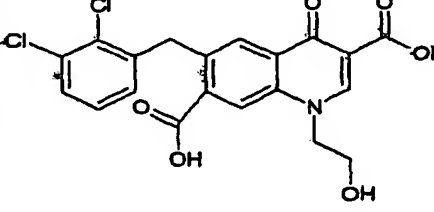
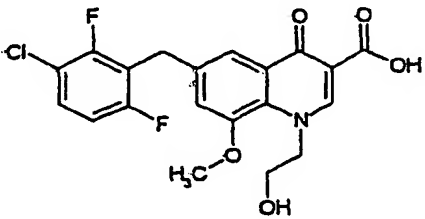
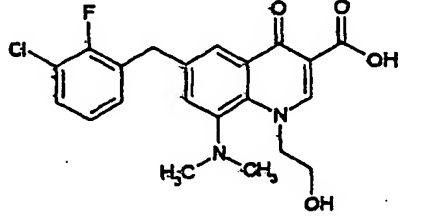
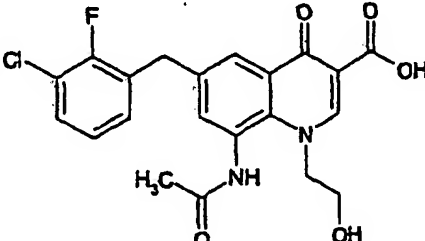
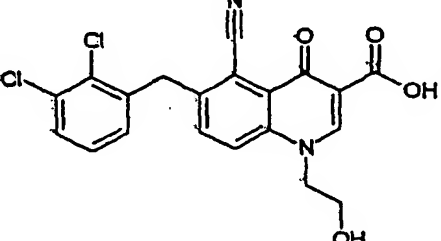
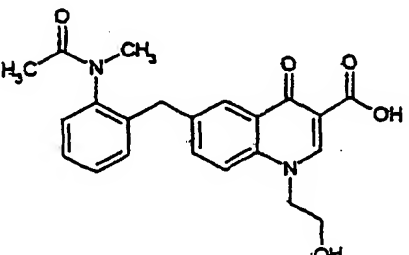
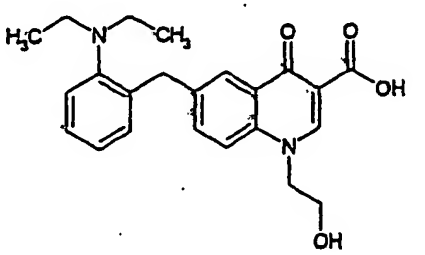
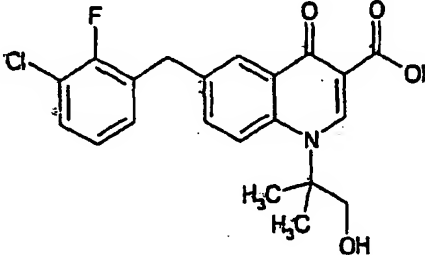
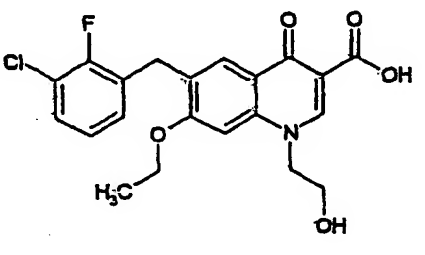
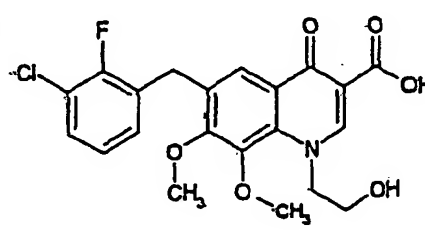
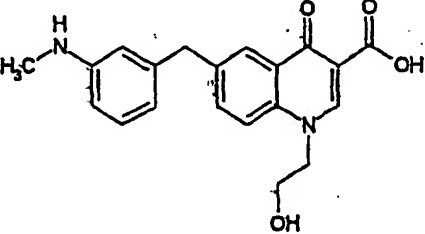
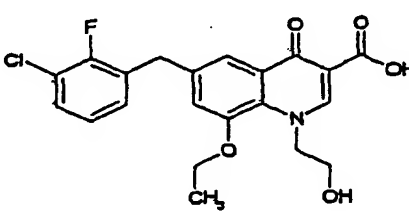
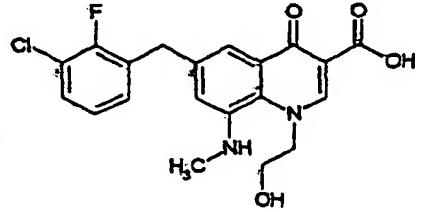
2-1		2-2	
2-3		2-4	
2-5		2-6	
2-7		2-8	

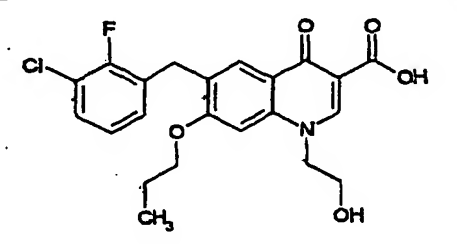
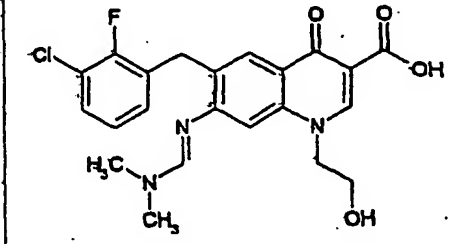
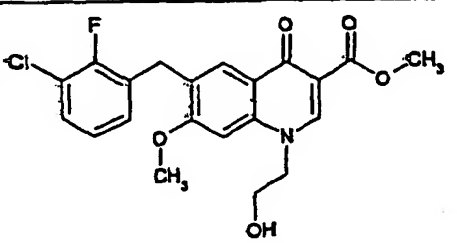
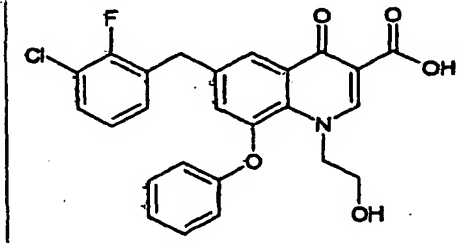
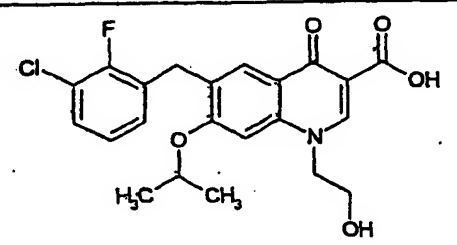
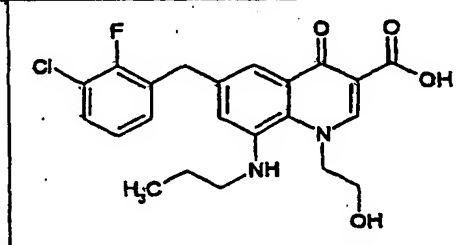
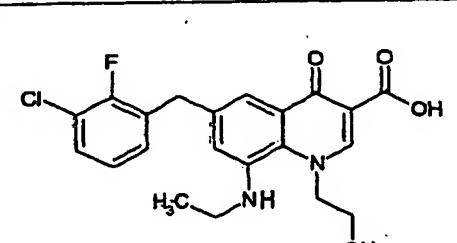
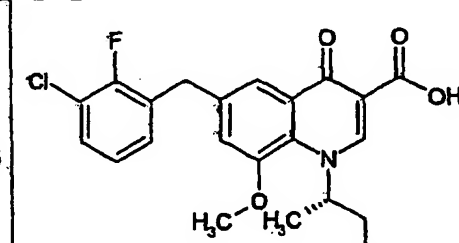
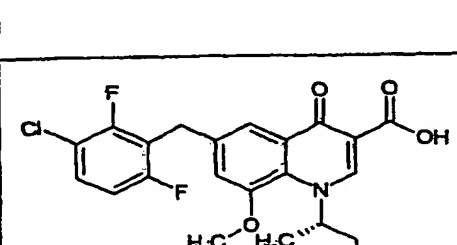
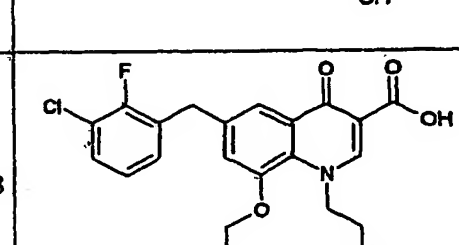
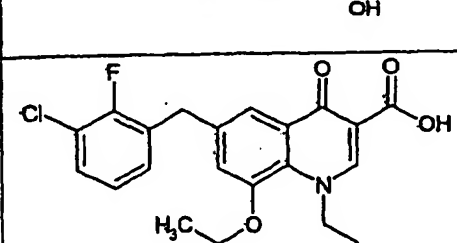
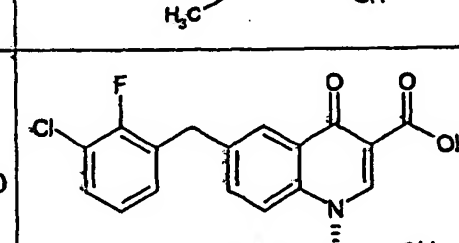
表 3

3-1		3-2	
3-3		3-4	
3-5		3-6	
3-7		3-8	
3-9		3-10	
3-11		3-12	

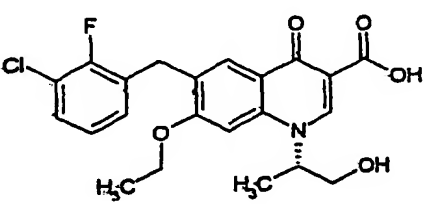
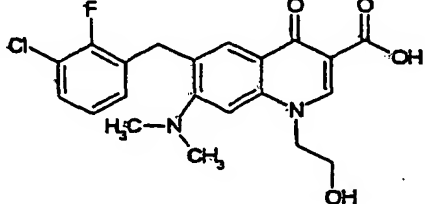
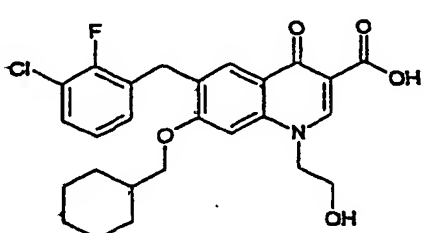
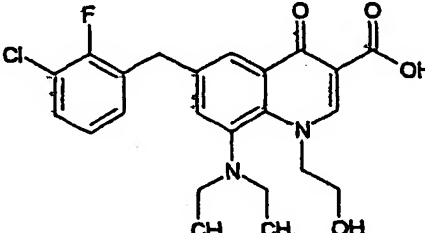
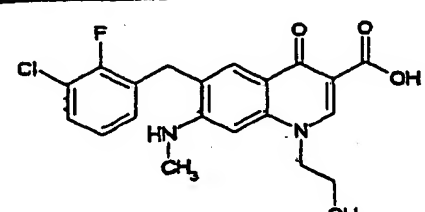
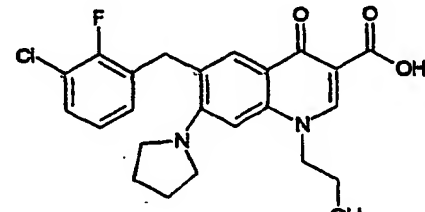
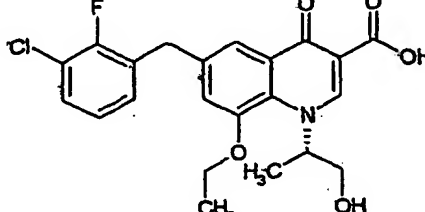
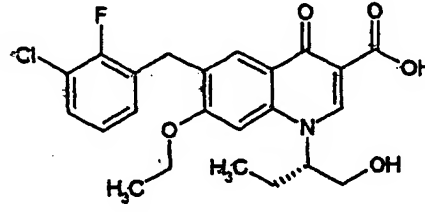
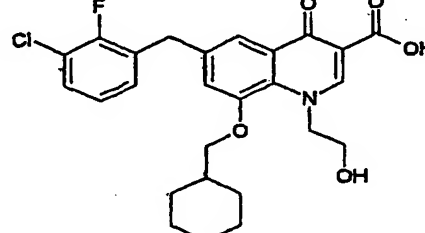
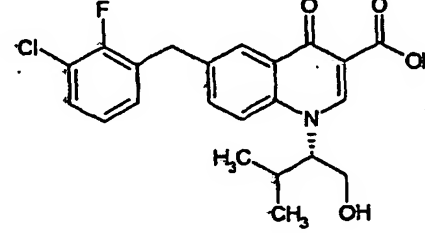
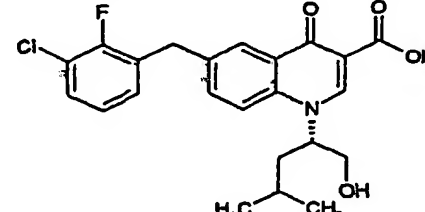
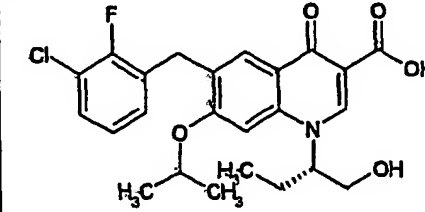
3-13		3-14	
3-15		3-16	
3-17		3-18	
3-19		3-20	
3-21		3-22	
3-23		3-24	

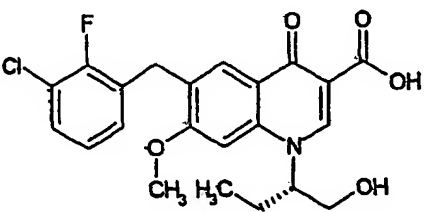
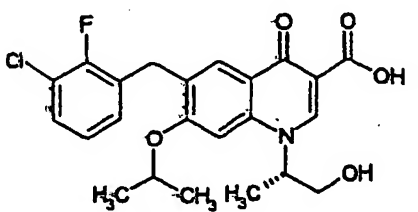
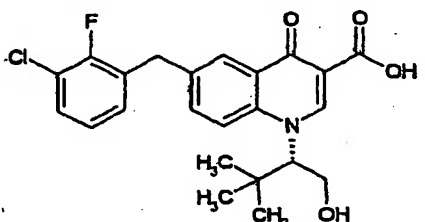
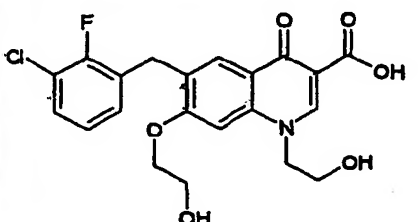
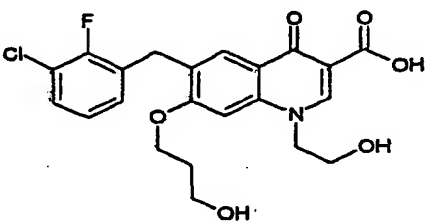
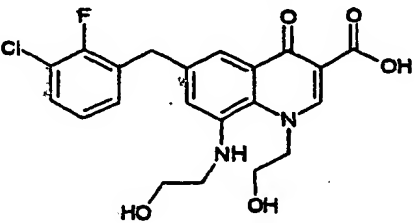
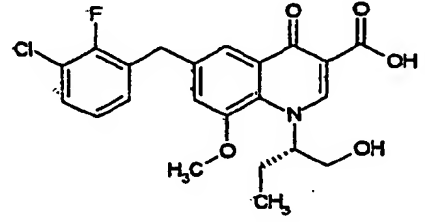
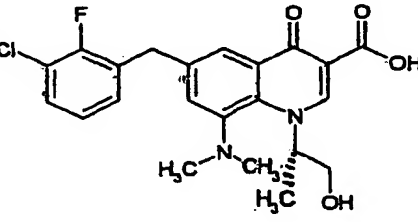
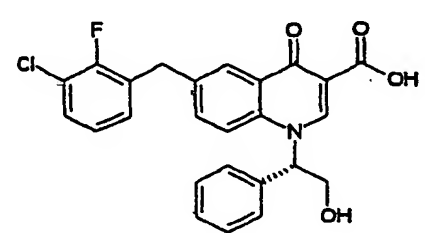
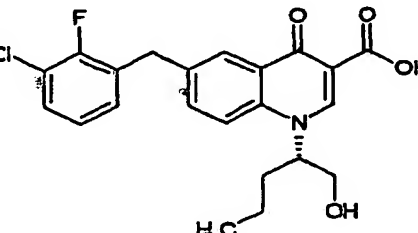
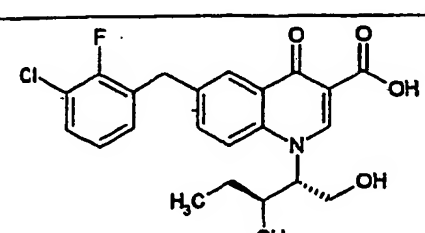
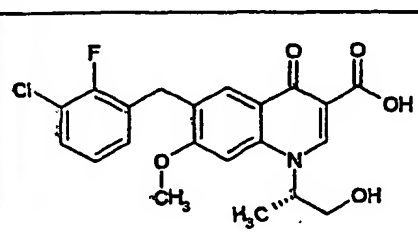
3-25		3-26	
3-27		3-28	
3-29		3-30	
3-31		3-32	
3-33		3-34	
3-35		3-36	

3-37		3-38	
3-39		3-40	
3-41		3-42	
3-43		3-44	
3-45		3-46	
3-47		3-48	

3-49		3-50	
3-51		3-52	
3-53		3-54	
3-55		3-56	
3-57		3-58	
3-59		3-60	



3-61		3-62	
3-63		3-64	
3-65		3-66	
3-67		3-68	
3-69		3-70	
3-71		3-72	

3-73		3-74	
3-75		3-76	
3-77		3-78	
3-79		3-80	
3-81		3-82	
3-83		3-84	

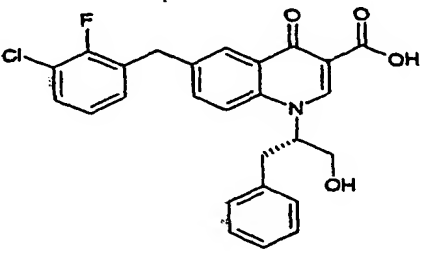
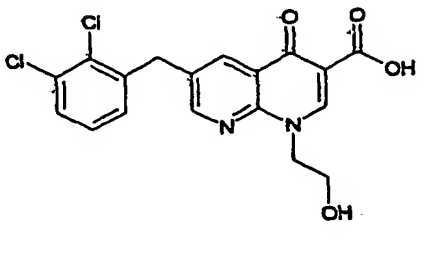
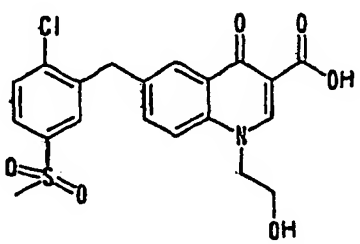
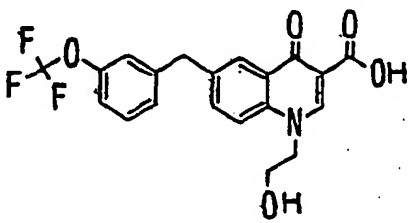
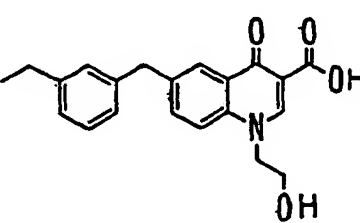
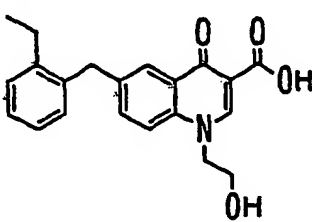
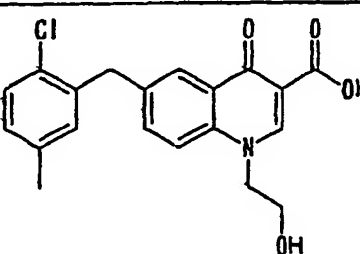
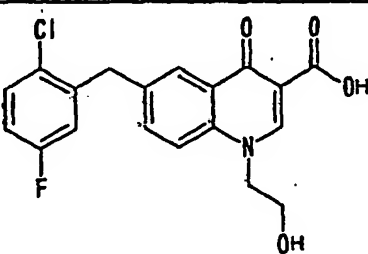
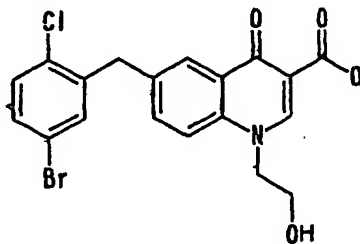
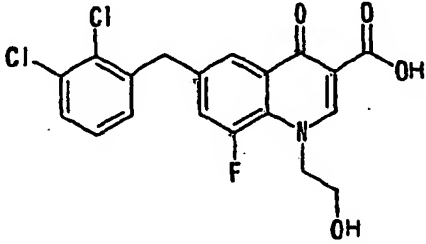
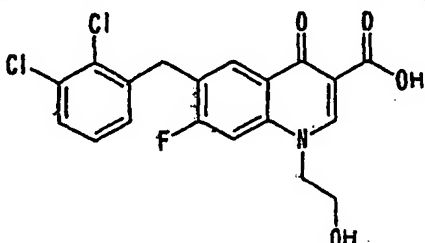
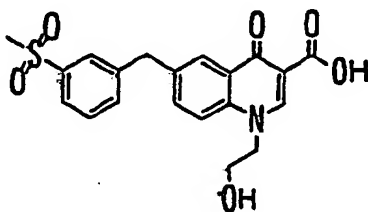
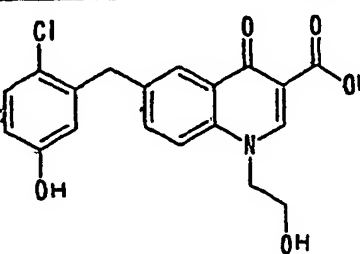
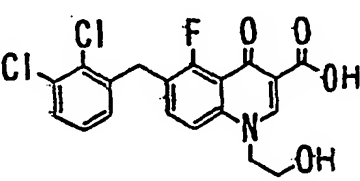
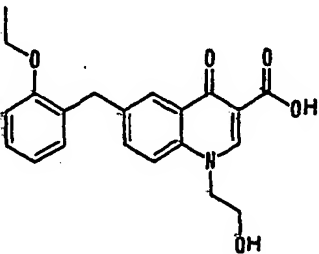
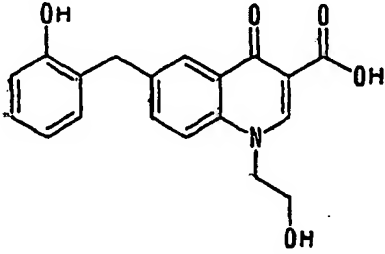
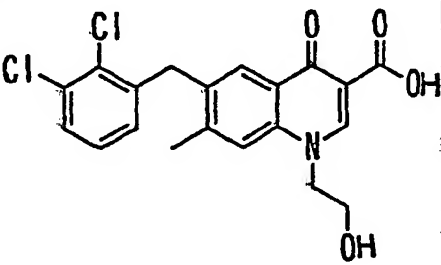
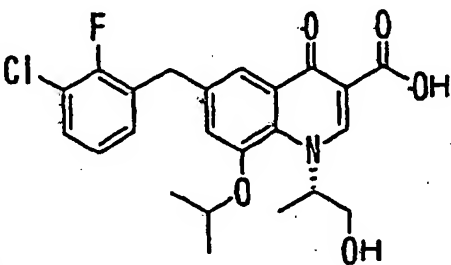
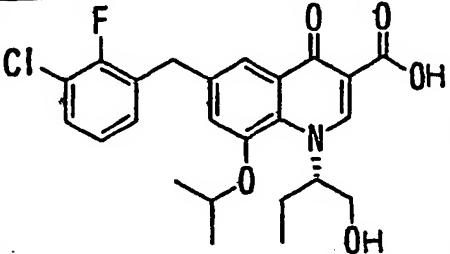
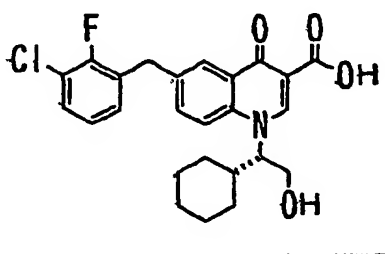
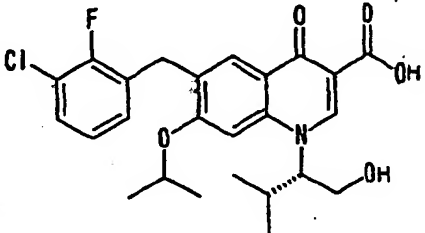
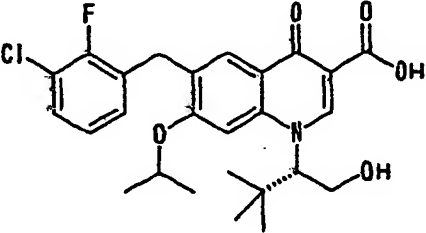
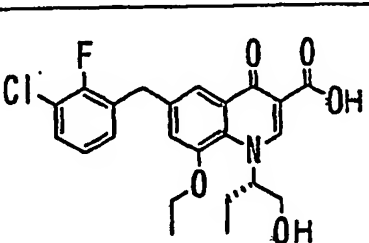
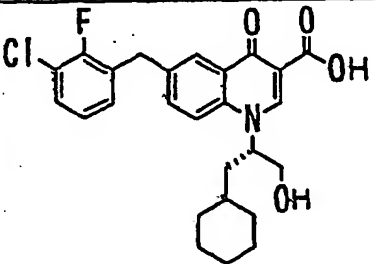
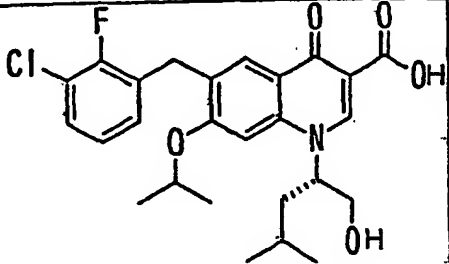
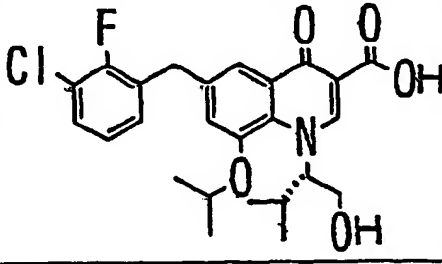
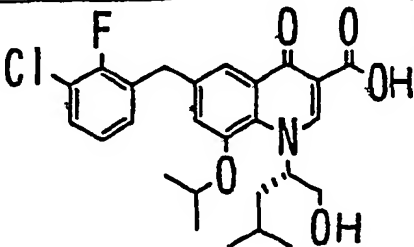
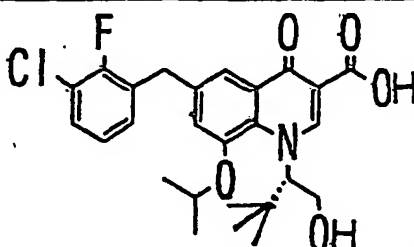
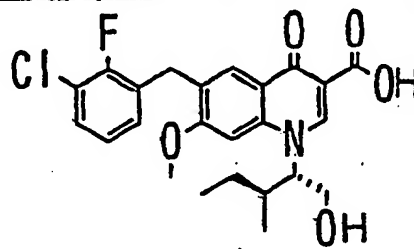
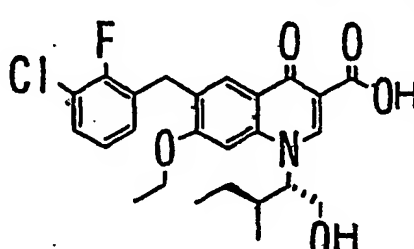
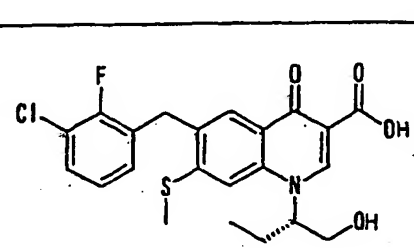
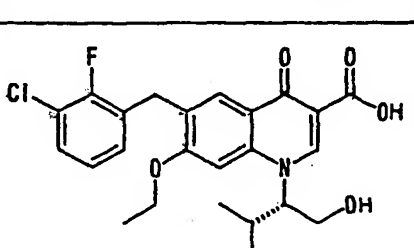
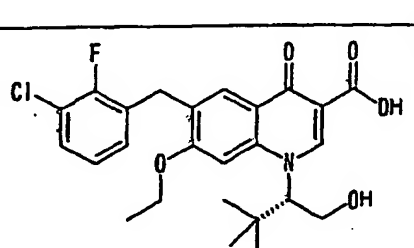
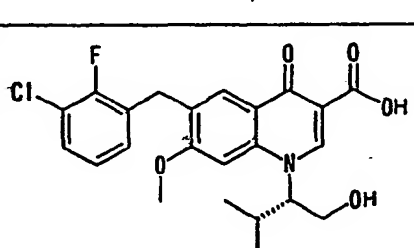
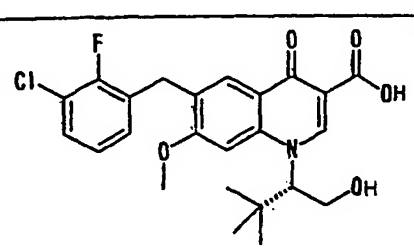
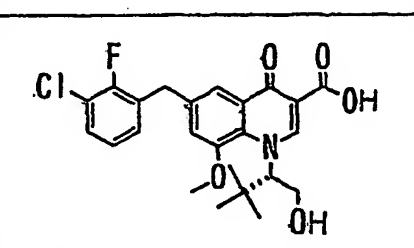
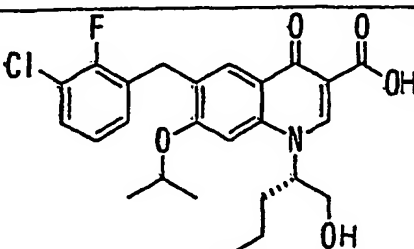
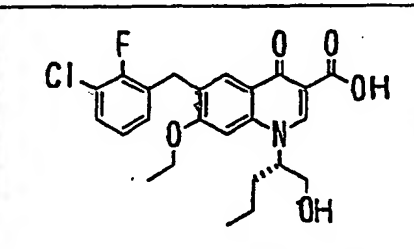
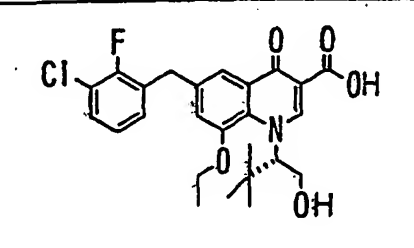
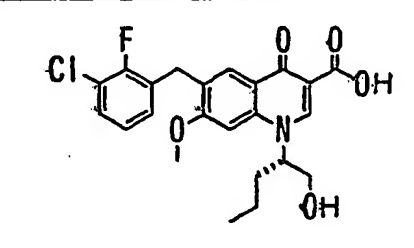
3-85		3-86	
------	---	------	--

表 4

4-1		4-2	
4-3		4-4	
4-5		4-6	
4-7		4-8	
4-9		4-10	
4-11		4-12	

4-13		4-14	
4-15		4-16	
4-17		4-18	
4-19		4-20	
4-21		4-22	
4-23		4-24	

4-25		4-26	
4-27		4-28	
4-29		4-30	
4-31		4-32	
4-33		4-34	
4-35		4-36	
4-37		4-38	

4-39		4-40	
4-41		4-42	
4-43		4-44	
4-45		4-46	
4-47		4-48	
4-49		4-50	
4-51		4-52	

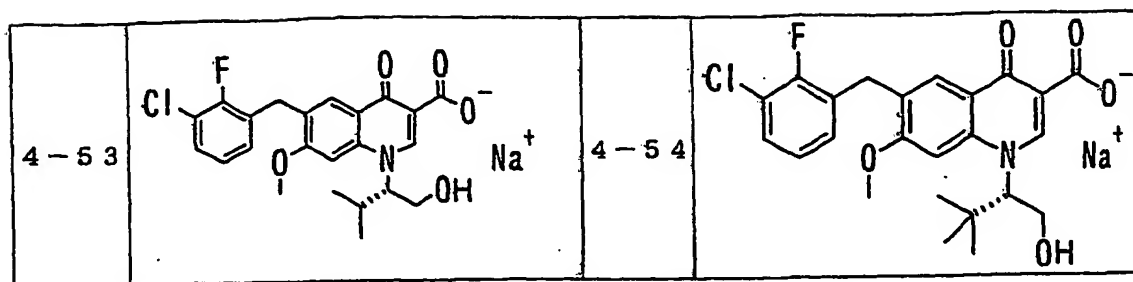




表 5

実施例 番号	酵素活性 $IC_{50}$ ( $\mu M$ )	実施例 番号	酵素活性 $IC_{50}$ ( $\mu M$ )
1-1	0.029	1-2	0.033
1-3	0.36	1-4	0.24
1-6	0.14	1-7	0.067
1-8	0.046	1-9	0.017
1-10	0.072	1-11	0.18
1-12	0.71	1-13	0.14
1-14	0.075	1-15	0.23
1-16	0.032	1-17	0.084
1-18	0.12	1-19	0.081
1-20	0.69	1-21	0.074
1-22	0.11	1-23	0.19
1-24	0.29	1-25	0.16
1-26	0.18	1-27	0.076
1-28	0.059	1-29	0.24
1-30	0.14	1-31	0.17
1-32	0.068	1-33	0.14
1-34	0.35	1-36	0.18
1-37	0.11	1-38	0.17
1-39	0.18	1-40	0.11
1-41	0.21	1-42	0.13
1-43	0.024	1-44	0.051

1-45	0.21	1-46	0.42
1-47	0.098	1-48	0.38
1-49	0.053	1-50	0.11
1-51	0.18	1-63	0.02
1-64	0.056	1-65	0.12
1-66	0.049	1-67	0.79
1-68	0.049	1-69	0.074
1-70	0.082	1-71	0.013
1-72	0.025	1-73	0.031
1-74	0.098	1-75	0.016
1-76	0.028	1-77	0.063
1-78	0.59	1-79	0.077
1-80	0.35	1-86	0.15
1-87	0.14	1-88	0.45
1-92	0.28	1-93	0.37
1-96	0.23	1-97	0.13
2-1	0.17	2-2	0.18
2-3	0.11	2-4	0.018
2-5	0.30	2-6	0.092
2-7	0.079	2-8	0.085

表 6

実施例 番号	酵素活性 I C <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	実施例 番号	酵素活性 I C <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
3-1	0.47	3-2	0.2
3-3	0.19	3-4	0.011
3-5	0.024	3-6	0.011
3-8	0.34	3-9	0.084
3-10	0.018	3-12	0.016
3-13	0.029	3-14	0.014
3-17	0.013	3-20	0.01
3-21	0.03	3-22	0.79
3-23	0.0072	3-24	0.039
3-25	0.069	3-26	0.011
3-27	0.075	3-33	0.0087
3-34	0.011	3-35	0.011
3-36	0.051	3-37	0.011
3-38	0.015	3-39	0.049
3-42	0.72	3-43	0.018

3-44	0.0096	3-45	0.015
3-47	0.0086	3-48	0.021
3-49	0.0079	3-50	0.018
3-52	0.012	3-53	0.0079
3-54	0.0064	3-55	0.0087
3-56	0.012	3-57	0.015
3-58	0.008	3-59	0.008
3-60	0.0055	3-61	0.0076
3-62	0.027	3-63	0.017
3-64	0.018	3-65	0.015
3-66	0.048	3-67	0.0064
3-69	0.0043	3-72	0.0038
3-73	0.0033	3-74	0.0049
3-76	0.0085	3-77	0.0089
3-78	0.016	3-79	0.0067
3-80	0.0088	3-86	0.14

表 7

実施例番号	酵素活性 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	実施例番号	酵素活性 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
4-1	0.86	4-4	0.55
4-5	0.13	4-6	0.46
4-7	0.13	4-8	0.033
4-9	0.021	4-11	0.22
4-12	0.065	4-13	0.30
4-15	0.031	4-16	0.0071
4-17	0.0031	4-18	0.0020
4-19	0.0029	4-20	0.0017
4-21	0.0045	4-22	0.0029
4-23	0.0038	4-24	0.0025
4-25	0.0019	4-26	0.0015
4-27	0.0029	4-28	0.0027
4-29	0.0045	4-30	0.0029
4-31	0.0021	4-32	0.0029
4-33	0.0020	4-34	0.0039
4-35	0.0043	4-36	0.0037
4-37	0.0019	4-38	0.0033
4-39	0.0041	4-40	0.0043
4-41	0.0023	4-42	0.0023
4-43	0.0028	4-44	0.0024
4-45	0.0034	4-46	0.0050
4-47	0.0023	4-48	0.0030
4-49	0.0057	4-50	0.0031

以下に、上記表 1 から表 4 に示した実施例化合物の NMR および MS データを記載する。

#### 5 実施例 1-1

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.75(2H, t, J=4.7Hz), 4.36(2H, s), 4.60(2H, t, J=4.8Hz), 4.98(1H, brs), 7.37-7.39(1H, m), 7.45(1H, dd, J=1.4, 7.6Hz), 7.57(1H, dd, J=1.5, 8.0Hz), 7.81(1H, dd, J=2.1, 8.9Hz), 8.02(1H, d, J=8.8Hz), 8.15(1H, d, J=1.8Hz), 8.86(1H, s), 15.18(1H, brs)

#### 10 MS (ESI) : M<sup>+</sup> 392

#### 実施例 1-2

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.78 (2H, m), 4.35 (2H, s), 4.64 (2H,

m), 5.00 (1H, m), 7.39 (2H, m), 7.47 (1H, m), 7.58 (1H, m), 8.00 (1H, m), 8.81 (1H, s), 14.80 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 409

#### 実施例 1 - 3

- 5  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 2.85 (3H, s), 3.41 (2H, m), 4.37 (2H, s), 4.63 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.25-7.29 (1H, m), 7.39 (1H, dd,  $J=7.8, 7.8\text{Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J=1.5, 7.7\text{Hz}$ ), 7.58 (1H, dd,  $J=1.5, 7.8\text{Hz}$ ), 7.84 (1H, dd,  $J=2.0, 8.9\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.91 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 469

#### 10 実施例 1 - 4

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 4.38 (2H, s), 4.46 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.90 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 6.84 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.37-7.47 (3H, m), 7.59 (1H, m), 7.82 (1H, m), 8.01 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.66 (1H, s), 14.99 (1H, s)

- 15 MS (ESI) : M+ 441

#### 実施例 1 - 5

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 2.87 (3H, s), 3.12 (3H, s), 4.35 (2H, s), 5.59 (2H, s), 7.38-7.45 (2H, m), 7.57 (1H, m), 7.71-7.76 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.94 (1H, s)

- 20 MS (ESI) : M+ 432

#### 実施例 1 - 6

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 2.64 (3H, d,  $J=4.4$ ), 4.35 (2H, s), 5.24 (2H, s), 7.35-7.47 (2H, m), 7.56-7.65 (2H, m), 7.80 (1H, m), 8.13 (1H, s), 8.32 (1H, q,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 9.00 (1H, s)

- 25 MS (ESI) : M+ 418

#### 実施例 1 - 7

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 4.36 (2H, s), 5.23 (2H, s), 7.35-7.45 (2H, m), 7.54-7.65 (3H, m), 7.83-7.88 (2H, m), 8.13 (1H, s), 9.01 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 404

実施例 1 - 8

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 1.57 (6H, d, J= 6.5 Hz), 4.37 (2H, s),  
5.24 (1H, m), 7.38 (1H, dd, J= 7.7, 7.7 Hz) 7.46 (1H, dd, J= 1.6, 7.7  
5 Hz), 7.58 (1H, dd, J= 1.6, 7.7 Hz), 7.85 (1H, dd, J= 2.1, 8.9 Hz),  
8.15-8.18 (2H, m), 8.86 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 389

実施例 1 - 9

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 4.35 (2H, s), 5.98 (2H, s), 7.37-7.44  
10 (4H, m), 7.57 (1H, m), 7.83 (1H, m), 8.10-8.12 (2H, m), 8.99 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 440

実施例 1 - 10

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 2.85 (2H, m), 4.36 (2H, s), 4.74 (2H,  
m), 7.38-7.46 (2H, m), 7.58 (1H, m), 7.85 (1H, m), 8.00 (1H, m), 8.14  
15 (1H, s), 9.00 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 419

実施例 1 - 11

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 3.74 (2H, dt, J= 4.8, 5.6 Hz), 4.59  
(2H, t, J= 4.9 Hz), 4.66 (2H, s), 4.98 (1H, t, J= 5.6 Hz), 7.48-7.53  
20 (4H, m), 7.85-8.08 (5H, m), 8.18 (1H, m), 8.83 (1H, s), 15.24 (1H, brs)

MS (ESI) : M+ 373

実施例 1 - 12

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 3.70 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.27 (2H,  
s), 4.38 (2H, m), 4.96 (1H, br), 7.32-7.41 (2H, m), 7.54 (1H, dd, J=  
25 1.8, 7.3 Hz), 7.61 (1H, dd, J= 2.2, 8.8 Hz), 7.76 (1H, d, J= 8.8 Hz),  
8.00 (1H, d, J= 2.2 Hz), 8.55 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 405

実施例 1 - 13

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 2.67 (2H, m), 4.37 (2H, s), 4.73 (2H,

m), 6.97 (1H, br), 7.38-7.48 (3H, m), 7.58 (1H, m), 7.87 (1H, m), 8.01 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.93 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 418

#### 実施例 1 - 1 4

5  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 2.30 (3H, s), 4.34 (2H, s), 5.62 (2H, s), 7.37 (1H, m), 7.44 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.72-7.78 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.90 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 403

#### 実施例 1 - 1 5

10  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 4.31 (2H, s), 5.84 (2H, s), 7.26-7.41 (7H, m), 7.55 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.83 (1H, m), 8.13 (1H, m), 9.23 (1H, s), 15.18 (1H, brs)

MS (ESI) : M+ 437

#### 実施例 1 - 1 6

15  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.12 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 4.38 (2H, s), 4.78 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.20-7.28 (5H, m), 7.37-7.47 (3H, m), 7.58 (1H, m), 7.85 (1H, m), 8.09 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.79 (1H, s), 15.07 (1H, brs)

MS (ESI) : M+ 451

#### 20 実施例 1 - 1 7

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 2.13 (2H, tt,  $J=7.3, 7.6$  Hz), 2.70 (1H, t,  $J=7.6$  Hz), 4.36 (2H, s), 4.58 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.15-7.24 (5H, m), 7.38-7.44 (3H, m), 7.57 (1H, m), 7.82 (1H, m), 7.96 (1H, m), 8.13 (1H, s), 8.98 (1H, s), 15.14 (1H, brs)

25 MS (ESI) : M+ 465

#### 実施例 1 - 1 8

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.89 (6H, d,  $J=6.7$  Hz), 2.16 (1H, tq,  $J=6.7, 7.6$  Hz), 4.37 (2H, s), 4.39 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.38-7.47 (2H, m), 7.58 (1H, m), 7.83 (1H, dd,  $J=2.0, 8.9$  Hz), 8.02 (1H, d,  $J=8.9$  Hz),



8.14 (1H, d, J= 2.0 Hz), 8.97 (1H, s), 15.15 (1H, brs)

MS (ESI) : M+ 403

实施例 1 - 1 9

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 400MHz) (δ) ppm: 1.61-1.64(2H, m), 1.76-1.84(2H, m),  
5 2.60(2H, t, J=7.5Hz), 4.36(2H, s), 4.56(2H, t, J=7.2Hz), 7.15-7.17(3H,  
m), 7.22-7.24(2H, m), 7.38-7.40(1H, m), 7.44(1H, m), 7.56-7.59(1H, m),  
7.82(1H, d, J=2Hz), 7.96(1H, d, J=8.9Hz), 8.14(1H, d, J=1.8Hz), 9.01(1  
H, s), 15.15(1H, brs)

MS (ESI) : M+ 514

10 实施例 1 - 2 0

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 400MHz) (δ) ppm: 4.28(2H, s), 5.73(2H, s), 7.02(1H, d,  
J=7.6Hz), 7.27-7.43(11H, m), 7.55(1H, d, J=7.6Hz), 7.60-7.62(1H, m),  
8.08(1H, d, J=1.6Hz), 8.92(1H, s), 14.97(1H, brs)

MS (ESI) : M+ 502

15 实施例 1 - 2 1

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 400MHz) (δ) ppm: 1.45-1.49(2H, m), 1.81-1.85(2H, m),  
3.42(2H, t, J=6.3Hz), 4.36(2H, s), 4.56(2H, t, J=7.4Hz), 7.38(1H, dd,  
J=7.7, 7.8Hz), 7.44-7.46(1H, m), 7.57(1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.83(1H,  
dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.0(1H, d, J=8.9Hz), 8.14(1H, d, J=1.8Hz), 9.01(1H,  
20 s), 15.18(1H, brs)

MS (ESI) : M+ 420

实施例 1 - 2 2

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 4.32(2H, s), 6.16(2H, s), 7.32-7.42(4H,  
m), 7.51-7.55(2H, m), 7.77-7.89(3H, m), 8.06-8.12(2H, m), 9.31(1H, s),  
25 15.02(1H, brs)

MS (ESI) : M+ 494

实施例 1 - 2 3

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 4.31(2H, s), 5.83(2H, s), 7.19-7.21(1H,  
m), 7.33-7.43(2H, m), 7.54-7.59(2H, m), 7.68-7.79(3H, m), 8.12(1H, s),

9.25(1H, s), 15.05(1H, brs)

MS (ESI) : M+ 508

实施例 1 - 2 4

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 400MHz) (δ) ppm: 2.18(6H, s), 2.64(2H, br), 4.36(2H, s),  
5 4.63(2H, br), 7.38-7.40(1H, m), 7.45(1H, d, J=1.3Hz), 7.56-7.58(1H, m),  
7.84(1H, m), 8.00(1H, d, J=8.9Hz), 8.14(1H, d, J=1.7Hz), 8.90(1H, s),  
15.15(1H, brs)

MS (ESI) : M+ 419

实施例 1 - 2 5

10 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 400MHz) (δ) ppm: 1.93-1.98(2H, m), 3.45(2H, t, J=5.6Hz),  
4.36(2H, s), 4.59(2H, t, J=7.0Hz), 4.68(1H, br), 7.37(1H, dd, J=7.7,  
7.8Hz), 7.44-7.468(1H, m), 7.57(1H, d, J=7.8Hz), 7.83-7.99(1H, m),  
8.00(1H, d, J=8.9Hz), 8.14(1H, s), 8.96(1H, s), 15.16(1H, brs)

MS (ESI) : M+ 406

15 实施例 1 - 2 6

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 3.21(3H, s), 3.70(2H, t, J=4.8Hz),  
4.36(2H, s), 4.75(2H, t, J=4.8Hz), 7.38(1H, dd, J=7.7, 7.7Hz), 7.44-  
7.47(1H, m), 7.58(1H, dd, J=1.6, 7.8Hz), 7.83(1H, dd, J=2.1, 8.9Hz),  
8.04(1H, d, J=8.9Hz), 8.14(1H, d, J=2.0Hz), 8.89(1H, s), 15.14(1H, brs)

20 MS (ESI) : M+ 406

实施例 1 - 2 7

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 4.36(2H, s), 5.68(2H, q, J=8.7Hz),  
7.38(1H, dd, J=7.7, 7.7Hz), 7.46(1H, dd, J=1.7, 7.7Hz), 7.89(1H, dd,  
J=2.1, 8.9Hz), 8.13-8.16(2H, m), 9.11(1H, s), 14.71(1H, brs)

25 MS (ESI) : M+ 430

实施例 1 - 2 8

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 4.34(2H, s), 4.78(2H, s), 7.34-7.44(2H,  
m), 7.55-7.57(1H, m), 7.69(1H, d, J=8.7Hz), 7.76(1H, d, J=9.0Hz),  
8.09(1H, s), 8.85(1H, s), 15.37(1H, brs)

MS (ESI) : M+ 406

実施例 1 - 2 9

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 400MHz) (δ) ppm: 2.04(3H, s), 3.27-3.38(2H, m), 4.37(2H, s), 4.78(2H, t, J=6.8Hz), 7.37-7.39(1H, m), 7.45-7.47(1H, m), 7.58-  
5 7.61(1H, m), 7.85-7.87(1H, m), 8.03-8.05(1H, m), 8.15(1H, s), 8.73(1H, s), 8.81(1H, s)

MS (ESI) : M+ 473

実施例 1 - 3 0

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 1.20(3H, d, J=6.2Hz), 3.96(1H, br),  
10 4.15-4.23(1H, m), 4.36(2H, s), 4.65-4.69(1H, m), 5.02(1H, br), 7.37(1H, dd, J=7.7, 8.0Hz), 7.45(1H, d, J=6.6Hz), 7.57(1H, d, J=8.1Hz), 7.81(1H, d, J=8.8Hz), 8.03(1H, d, J=9.1Hz), 8.13(1H, s), 8.84(1H, s)

MS (ESI) : M+ 406

実施例 1 - 3 1

15 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 3.75 (2H, m), 4.19 (2H, s), 4.61 (2H, m), 5.00 (1H, br), 7.27-7.40 (4H, m), 7.86 (1H, m), 8.02 (1H, m), 8.26 (1H, m), 8.86 (1H, s), 15.29 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 357

実施例 1 - 3 2

20 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 400MHz) (δ) ppm: 2.10(3H, s), 2.95(2H, t, J=6.6Hz), 4.37(2H, s), 4.76(2H, t, J=6.6Hz), 7.38(1H, dd, J=7.7, 7.8Hz), 7.45-7.47(1H, m), 7.58(1H, dd, J=1.5, 7.9Hz), 7.90(1H, dd, J=2.0, 8.9Hz), 8.00(1H, d, J=8.9Hz), 8.15(1H, d, J=1.8Hz), 9.02(1H, s), 15.12(1H, brs)

MS (ESI) : M+ 422

25 実施例 1 - 3 3

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 400MHz) (δ) ppm: 3.75(2H, s), 4.33(2H, s), 4.60(2H, t, J=4.8Hz), 4.98(1H, br), 7.30-7.33(1H, m), 7.39-7.42(2H, m), 7.80(1H, dd, J=1.7, 8.9Hz), 8.02(1H, d, J=8.9Hz), 8.09(1H, s), 8.85(1H, s), 15.14(1H, brs)

MS (ESI) : M+ 375

实施例 1 - 3 4

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 1.33-1.44(4H, m), 1.75-1.81(2H, m),  
3.36-3.38(2H, m), 4.54(2H, t, J=7.2Hz), 7.38(1H, dd, J=7.7, 7.7Hz),  
5 7.46(1H, d, J=6.1Hz), 7.57(1H, d, J=7.8Hz), 7.83(1H, d, J=8.7Hz),  
8.00(1H, d, J=8.9Hz), 8.14(1H, s), 9.01(1H, s), 15.19(1H, brs)

MS (ESI) : M+ 434

实施例 1 - 3 5

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 400MHz) (δ) ppm: 2.33-2.45(4H, br), 2.64(2H, t,  
10 J=6.2Hz), 3.52(2H, t, J=4.4Hz), 4.27(2H, s), 4.40(2H, br), 7.34-7.42(2H,  
m), 7.55-7.60(2H, m), 7.71(1H, d, J=8.6Hz), 8.04(1H, s), 8.57(1H, s)

MS (ESI) : M+ 461

实施例 1 - 3 6

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 4.08(3H, s), 4.37(2H, s), 7.37(1H, dd,  
15 J=7.7, 7.7Hz), 7.44-7.46(1H, m), 7.57(1H, dd, J=1.7, 7.8Hz), 7.84-  
7.87(1H, m), 7.92(1H, d, J=8.8Hz), 8.12(1H, s), 9.01(1H, s), 15.20(1H,  
brs)

MS (ESI) : M+ 362

实施例 1 - 3 7

20 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 400MHz) (δ) ppm: 1.41(3H, t, J=7.1Hz), 4.36(2H, s),  
4.58(2H, q, J=7.1Hz), 7.38(1H, dd, J=7.8, 7.7Hz), 7.44-7.46(1H, m),  
7.57(1H, dd, J=1.5, 7.9Hz), 7.83(1H, dd, J=2.1, 8.8Hz), 8.01(1H, d,  
J=8.8Hz), 8.14(1H, s), 9.02(1H, s), 15.18(1H, brs)

MS (ESI) : M+ 376

25 实施例 1 - 3 8

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 0.90(3H, t, J=7.3Hz), 1.77-1.85(2H, m),  
4.36(2H, s), 4.51(2H, t, J=7.3Hz), 7.38(1H, dd, J=7.8, 7.6Hz), 7.44-  
7.46(1H, m), 7.58(1H, dd, J=1.7, 7.8Hz), 7.83(1H, dd, J=2.1, 8.8Hz),  
8.02(1H, d, J=8.9Hz), 8.14(1H, d, J=2.0Hz), 9.02(1H, s), 15.18(1H, brs)

MS (ESI) : M+ 390

实施例 1 - 3 9

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.90(3H, t, J=7.3Hz), 1.30-1.37(2H, m),  
1.74-1.79(2H, m), 4.36(2H, s), 4.54(2H, t, J=7.3Hz), 7.38(1H, dd, J=7.6,  
5 7.8Hz), 7.46(1H, dd, J=1.7, 7.6Hz), 7.58(1H, dd, J=1.7, 7.8Hz), 7.83(1H,  
dd, J=2.1, 8.9Hz), 8.00(1H, d, J=8.9Hz), 8.14(1H, d, J=2.0Hz), 9.01(1H,  
s), 15.18(1H, brs)

MS (ESI) : M+ 404

实施例 1 - 4 0

10  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 1.27-1.29(2H, m), 1.47-1.50(2H, m),  
1.59-1.66(4H, m), 2.31-2.40(1H, m), 4.36(2H, s), 4.51(2H, d, J=7.6Hz),  
7.38-7.47(2H, m), 7.57(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz), 7.82(1H, dd, J=2.0,  
8.8Hz), 8.05(1H, d, J=8.9Hz), 8.14(1H, d, J=1.8Hz), 9.028(1H, s),  
15.16(1H, brs)

15 MS (ESI) : M+ 430

实施例 1 - 4 1

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.11(3H, s), 3.77(2H, t), 4.37(2H, s),  
4.99(2H, t), 7.35-7.41(1H, m), 7.47(1H, d), 7.58(1H, d, J=7.8Hz), 7.83-  
7.92(2H, m), 8.16(1H, s), 9.05(1H, s)

20 MS (ESI) : M+ 454

实施例 1 - 4 2

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 1.10(4H, br), 1.54-1.65(4H, br),  
1.83(1H, br), 4.36(2H, s), 4.40(2H, d, J=7.4Hz), 7.38(1H, dd, J=7.7,  
7.8Hz), 7.45-7.48(1H, m), 7.58(1H, dd, J=1.6, 7.8Hz), 7.81-7.84(1H, m),  
25 8.02(1H, d, J=8.9Hz), 8.13(1H, s), 8.93(1H, s), 15.17(1H, brs)

MS (ESI) : M+ 444

实施例 1 - 4 3

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 4.37(2H, s), 4.49-4.56(1H, m), 4.77-  
4.82(1H, m), 4.91-4.97(1H, m), 5.81(1H, d, J=4.7Hz), 7.30-7.60(8H, m),

7.81(1H, d, J=11.0Hz), 8.08(1H, d, J=8.9Hz), 8.17(1H, d), 8.93(1H, s),  
15.19(1H, brs)

MS (ESI) : M+ 468

实施例 1 - 4 4

- 5  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 4.37(2H, s), 4.72-4.76(1H, m), 4.92(2H, t, J=4.6Hz), 4.98-5.01(1H, m), 7.38(1H, dd, J=7.8, 8.1Hz), 7.44-7.46(1H, m), 7.58(1H, dd, J=1.6, 7.9Hz), 7.84(1H, dd, J=2.1, 9.0Hz), 8.03(1H, d, J=9.3Hz), 8.15(1H, d, J=1.8Hz), 8.78(1H, s), 8.98(1H, s)

MS (ESI) : M+ 394

10 实施例 1 - 4 5

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.21(2H, br), 4.27(2H, s), 4.65(2H, br), 7.20-7.28(2H, m), 7.33-7.41(2H, m), 7.54-7.70(5H, m), 7.77(1H, d, J=8.7Hz), 8.05(1H, s), 8.50(1H, s), 8.52(1H, s)

MS (ESI) : M+ 453

15 实施例 1 - 4 6

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 2.93(2H, t), 4.35(2H, s), 4.48(2H, s), 7.38(1H, dd, J=7.7, 7.7Hz), 7.45(1H, d, J=6.2Hz), 7.57(1H, d, J=7.7Hz), 7.82(1H, d), 8.02(1H, d, J=9.1Hz), 8.13(1H, s), 8.92(1H, s)

MS (ESI) : M+ 391

20 实施例 1 - 4 7

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 1.13(6H, s), 4.35(2H, s), 4.50(2H, s), 4.90(1H, brs), 7.35-7.46(2H, m), 7.57(1H, d, J=7.7Hz), 7.78(1H, d, J=7.1Hz), 8.10(1H, s), 8.19(1H, d, J=9.0Hz), 8.88(1H, s), 15.22(1H, brs)

25 MS (ESI) : M+ 420

实施例 1 - 4 8

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 1.68(3H, s), 3.46(2H, br), 4.36(2H, s), 4.56(2H, br), 7.38-7.60(3H, m), 7.81-8.13(4H, m), 8.80(1H, s)

MS (ESI) : M+ 433

## 实施例 1 - 4 9

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 1.00(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.41(2H, br),  
3.82(2H, q), 4.36(2H, s), 4.57(2H, br), 7.24(1H, m), 7.38(1H, m),  
7.46(1H, m), 7.58(1H, m), 7.83(1H, m), 8.03(1H, m), 8.13(1H, s),  
5 8.82(1H, s)

MS (ESI) :  $M^+$  463

## 实施例 1 - 5 0

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.75(2H, m), 4.26(2H, s), 4.61(2H, t,  
 $J=4.8\text{Hz}$ ), 5.00(1H, br), 7.17-7.36(3H, m), 7.83(1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ),  
10 8.03(1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 8.21(1H, s), 8.87(1H, s), 15.22(1H, brs)

MS (ESI) :  $M^+$  360

## 实施例 1 - 5 1

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.75(2H, m), 4.28(2H, s), 4.61(2H, t,  
 $J=4.8\text{Hz}$ ), 5.00(1H, br), 7.24-7.28(1H, m), 7.44-7.55(2H, m), 7.80(1H, dd,  
15  $J=2.1, 8.8\text{Hz}$ ), 8.02(1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 8.13(1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 8.86(1H, s),  
15.22(1H, s)

MS (ESI) :  $M^+$  376

## 实施例 1 - 5 2

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 1.42(3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.05(2H, s),  
20 4.40(2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 5.35(2H, s), 7.13-7.28(8H, m), 7.33-7.35(2H, m),  
8.41(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.58(1H, s)

MS (ESI) :  $M^+$  398

## 实施例 1 - 5 3

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 4.10(2H, s), 5.48(2H, s), 7.13-7.50(12H,  
25 m), 8.41(1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 8.87(1H, s), 14.96(1H, brs)

MS (ESI) :  $M^+$  370

## 实施例 1 - 5 4

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 4.16(2H, s), 5.44(2H, s), 7.19-7.34(5H,  
m), 7.74(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.83(1H, dd,  $J=2.0, 8.9\text{Hz}$ ), 8.22(1H, d,

J=1.9Hz), 9.08(1H, s), 13.58(1H, brs), 15.13(1H, brs)

MS (ESI) : M+ 338

实施例 1 - 5 5

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 0.89(3H, t, J=7.3Hz), 1.25-1.35(5H, m),  
5 1.66-1.76(2H, m), 4.09(2H, s), 4.21(2H, q, J=7.1Hz), 4.34(2H, t, J=7.2Hz), 7.20-7.33(5H, m), 7.66(1H, dd, J=2.1, 8.7Hz), 7.74(1H, d, J=8.7Hz), 8.06(1H, d, J=1.9Hz), 8.64(1H, s)

MS (ESI) : M+ 364

实施例 1 - 5 6

10 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub> 300MHz) (δ) ppm: 0.99(3H, t, J=7.3Hz), 1.43(2H, m), 1.84-1.94(2H, m), 4.15(2H, s), 4.28(2H, t, J=7.4Hz), 7.20-7.34(5H, m), 7.52(1H, d, J=8.8Hz), 7.65(1H, dd, J=2.1, 8.8Hz), 8.42(1H, d, J=1.9Hz), 8.72(1H, s), 15.04(1H, brs)

MS (ESI) : M+ 336

15 实施例 1 - 5 7

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub> 300MHz) (δ) ppm: 1.41(3H, t, J=7.2Hz), 3.85(3H, s), 4.11(2H, s), 4.39(2H, q, J=7.2Hz), 7.17-7.35(6H, m), 7.51(1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 8.42(1H, d, J=1.8Hz), 8.45(1H, s)

MS (ESI) : M+ 322

20 实施例 1 - 5 8

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub> 300MHz) (δ) ppm: 3.99(3H, s), 4.16(2H, s), 7.19-7.33(5H, m), 7.52(1H, d, J=8.7Hz), 7.68(1H, dd, J=2.0, 8.7Hz), 8.41(1H, s), 8.72(1H, s)

MS (ESI) : M+ 294

25 实施例 1 - 5 9

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 400MHz) (δ) ppm: 2.08-2.15(2H, m), 2.69(2H, t, J=7.8Hz), 4.16(2H, s), 4.57(2H, t, J=7.3Hz), 7.15-7.31(10H, m), 7.81(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.92(1H, d, J=8.8Hz), 8.20(1H, d, J=1.9Hz), 8.96(1H, s), 15.21(1H, brs)



MS (ESI) : M+ 398

实施例 1 - 6 0

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 400MHz) (δ) ppm: 3.11(2H, t, J=7.3Hz), 4.18(2H, s),  
4.77(2H, t, J=7.4Hz), 7.19-7.35(10H, m), 7.86(1H, d, J=8.7Hz), 8.06(1H,  
5 d, J=8.8Hz), 8.22(1H, s), 8.76(1H, s), 15.14(1H, brs)

MS (ESI) : M+ 384

实施例 1 - 6 1

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 1.99-2.03(2H, m), 2.37(2H, t, J=7.1Hz),  
4.17(2H, s), 4.54(2H, t, J=7.3Hz), 7.21-7.34(5H, m), 7.87(1H, dd, J=2.0,  
10 8.8Hz), 8.05(1H, d, J=8.8Hz), 8.21(1H, d, J=1.9Hz), 8.98(1H, s),  
12.01(1H, brs), 15.28(1H, brs)

MS (ESI) : M+ 366

实施例 1 - 6 2

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 4.15(2H, s), 5.48(2H, s), 7.06-7.10(1H,  
15 m), 7.20-7.22(1H, m), 7.28-7.34(6H, m), 7.56-7.58(2H, m), 7.74(1H, d,  
J=8.8Hz), 7.848.9Hz), 8.23(1H, s), 9.10(1H, s), 10.63(1H, brs),  
15.18(1H, brs)

MS (ESI) : M+ 413

实施例 1 - 6 3

20 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 3.72 (2H, m), 4.26 (2H, s), 4.35 (2H,  
m), 5.23 (1H, br), 7.32-7.41 (2H, m), 7.53-7.58 (2H, m), 7.72 (1H, m),  
8.05 (1H, s), 8.63 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 391

实施例 1 - 6 4

25 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 3.72 (2H, m), 4.23 (2H, s), 4.35 (2H,  
m), 5.24 (1H, br), 7.25-7.40 (3H, m), 7.57 (1H, m), 7.72 (1H, m), 8.03  
(1H, s), 8.63 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 375

实施例 1 - 6 5

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.12 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 4.31 (2H, s), 4.78 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.20-7.36 (7H, m), 7.46-7.48 (2H, m), 7.86 (1H, m), 8.09 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.78 (1H, s), 15.08 (1H, brs)

MS (ESI) :  $M^+$  417

5 实施例 1-66

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.79 (2H, m), 4.39 (2H, s), 4.65 (2H, m), 5.04 (1H, m), 7.31-7.47 (3H, m), 7.88 (1H, m), 8.07 (1H, m), 8.19 (1H, m), 8.90 (1H, s), 15.25 (1H, s)

MS (ESI) :  $M^+$  375

10 实施例 1-67

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.74 (2H, m), 4.35 (2H, s), 4.62 (2H, m), 5.00 (1H, br), 7.62 (1H, m), 7.81 (1H, m), 7.90 (1H, m), 8.02-8.13 (2H, m), 8.23 (1H, m), 8.32 (1H, m), 8.87 (1H, s)

MS (ESI) :  $M^+$  368

15 实施例 1-68

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 2.09 (3H, s), 4.35 (2H, s), 5.75 (2H, s), 7.37 (1H, m), 7.44 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.83 (1H, m), 8.01 (1H, m), 8.12 (1H, m), 9.10 (1H, s)

MS (ESI) :  $M^+$  407

20 实施例 1-69

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.20 (3H, s), 4.36 (2H, s), 6.22 (2H, s), 7.36-7.47 (2H, m), 7.58 (1H, m), 7.86 (1H, m), 8.12-8.15 (2H, m), 9.04 (1H, s)

MS (ESI) :  $M^+$  439

25 实施例 1-70

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 1.22 (9H, s), 4.36 (2H, s), 5.99 (2H, s), 7.35-7.46 (3H, m), 7.58 (1H, m), 7.84 (1H, m), 8.08-8.11 (2H, m), 8.95 (1H, s), 14.75 (1H, br)

MS (ESI) :  $M^+$  496

## 实施例 1 - 7 1

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 2.62 (3H, d,  $J$ = 4.7 Hz), 4.36 (2H, s), 6.11 (2H, s), 7.36-7.47 (2H, m), 7.54-7.60 (2H, m), 7.84 (1H, m), 8.10-8.13 (2H, m), 8.98 (1H, s), 14.79 (1H, br)

5 MS (ESI) : M+ 454

## 实施例 1 - 7 2

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 2.77 (6H, s), 4.37 (2H, s), 6.20 (2H, s), 7.39 (1H, dd,  $J$ = 7.8, 7.8 Hz), 7.47 (1H, dd,  $J$ = 1.7, 7.8 Hz), 7.59 (1H, dd,  $J$ = 1.7, 7.8 Hz), 7.89 (1H, m), 8.11-8.14 (2H, m), 9.04 (1H, s),

10 14.69 (1H, br)

MS (ESI) : M+ 468

## 实施例 1 - 7 3

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.75 (2H, br), 4.36 (2H, s), 4.60 (2H, m), 5.00 (1H, br), 7.39-7.49 (2H, m), 7.82 (1H, m), 8.04 (1H, m), 8.11 (1H, s), 8.87 (1H, s), 15.14 (1H, brs)

15

MS (ESI) : M+ 393

## 实施例 1 - 7 4

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.41 (1H, m), 3.51 (1H, m), 3.82 (1H, m), 4.26 (1H, m), 4.36 (2H, s), 4.79 (1H, m), 4.93 (1H, m), 5.19 (1H, m), 7.38 (1H, m), 7.46 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.84 (1H, m), 7.97 (1H, m), 8.15 (1H, m), 8.84 (1H, s)

20

MS (ESI) : M+ 421

## 实施例 1 - 7 5

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 4.32 (2H, s), 5.98 (2H, s), 7.31-7.43 (5H, m), 7.80 (1H, m), 8.06 (1H, m), 8.12 (1H, m), 8.99 (1H, m), 14.81 (1H, brs)

25

MS (ESI) : M+ 424

## 实施例 1 - 7 6

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 2.62 (3H, d,  $J$ = 4.4 Hz), 4.32 (2H, s),

6.11 (2H, s), 7.30-7.43 (3H, m), 7.53 (1H, q,  $J = 4.4$  Hz), 7.84 (1H, m),  
8.06 (1H, s), 8.12 (1H, m), 8.98 (1H, m), 14.74 (1H, s)

MS (ESI) :  $M^+$  438

实施例 1 - 7 7

5  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 2.77 (6H, s), 4.33 (2H, s), 6.19 (2H, s), 7.27-7.44 (3H, m), 7.89 (1H, m), 8.06-8.14 (2H, m), 9.03 (1H, s), 14.64 (1H, s)

MS (ESI) :  $M^+$  452

实施例 1 - 7 8

10  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.74 (2H, dt,  $J = 4.8, 5.6$  Hz), 4.17 (2H, s), 4.60 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 4.99 (1H, t,  $J = 5.6$  Hz), 7.20-7.32 (5H, m), 7.82 (1H, m), 7.99 (1H, m), 8.21 (1H, m), 8.84 (1H, s), 15.27 (1H, s)

MS (ESI) :  $M^+$  323

15 实施例 1 - 7 9

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 2.34 (3H, s), 3.75 (2H, br), 4.30 (2H, s), 4.61 (2H, t,  $J = 4.7$  Hz), 5.00 (1H, br), 7.21-7.31 (3H, m), 7.81 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.9$  Hz), 8.01 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.86 (1H, s), 15.23 (1H, s)

20 MS (ESI) :  $M^+$  371

实施例 1 - 8 0

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.76 (2H, m), 4.31 (2H, s), 4.61 (2H, m), 5.01 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.36-7.47 (2H, m), 7.65 (1H, m), 7.81 (1H, m), 8.02 (1H, m), 8.14 (1H, m), 8.86 (1H, s)

25 MS (ESI) :  $M^+$  401

实施例 1 - 8 1

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 2.26 (3H, s), 3.75 (2H, m), 4.12 (2H, s), 4.60 (2H, m), 4.99 (1H, m), 7.10-7.18 (4H, m), 7.80 (1H, m), 7.99 (1H, m), 8.20 (1H, m), 8.85 (1H, s), 15.29 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 337

実施例 1 - 8 2

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.73 (2H, dt, J= 4.8, 5.2 Hz), 3.84 (3H, s), 4.28 (2H, s), 4.60 (2H, t, J= 4.8 Hz), 5.00 (1H, t, J= 5.2 Hz),  
5 7.04-7.07 (2H, m), 7.30 (1H, m), 7.79 (1H, m), 8.00 (1H, m), 8.11 (1H, m), 8.84 (1H, s), 15.22 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 387

実施例 1 - 8 3

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.75 (2H, m), 4.50 (2H, s), 4.62 (2H, m), 7.60-8.15 (5H, m), 8.35 (1H, s), 8.68 (1H, m), 8.87 (1H, s), 15.25 (1H, br)

MS (ESI) : M+ 324

実施例 1 - 8 4

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.75 (2H, m), 4.33 (2H, s), 4.62 (2H, m), 7.57 (2H, d, J= 6.3 Hz), 7.89 (1H, dd, J= 2.1, 8.7 Hz), 8.07 (1H, d, J= 8.7 Hz), 8.32 (1H, d, J= 2.1 Hz), 8.62 (1H, d, J= 6.3 Hz), 8.88 (2H, s)

MS (ESI) : M+ 324

実施例 1 - 8 5

20  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.21 (3H, s), 3.77 (2H, m), 4.61 (2H, m), 4.66 (2H, s), 5.02 (1H, m), 7.38 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.68 (1H, m), 7.81 (1H, m), 8.00-8.05 (2H, m), 8.19 (1H, m), 8.87 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 401

実施例 1 - 8 6

25  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.73 (2H, m), 4.15 (2H, s), 4.58 (2H, m), 5.00 (1H, m), 7.23-7.50 (10H, m), 7.88-7.92 (2H, m), 8.83 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 399

実施例 1 - 8 7

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.75 (2H, m), 4.30 (2H, s), 4.61 (2H,

m), 5.00 (1H, br), 7.26-7.38 (2H, m), 7.43-7.49 (2H, m), 7.82 (1H, m), 8.02 (1H, m), 8.14 (1H, m), 8.86 (1H, s), 15.32 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 357

#### 実施例 1-88

5.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.74 (2H, m), 4.25 (2H, s), 4.60 (2H, m), 4.98 (1H, br), 7.25-7.53 (6H, m), 7.59-7.66 (3H, m), 7.87 (1H, m), 8.10 (1H, m), 8.29 (1H, m), 8.85 (1H, s), 15.30 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 399

#### 実施例 1-89

10.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.79 (2H, m), 4.33 (2H, s), 4.64 (2H, m), 5.03 (1H, m), 7.57-7.65 (3H, m), 7.76 (1H, m), 7.91 (1H, m), 8.06 (1H, m), 8.32 (1H, m), 8.90 (1H, s), 15.31 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 391

#### 実施例 1-90

15.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 1.30 (3H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.74 (2H, m), 3.98 (2H, q,  $J = 6.8$  Hz), 4.12 (2H, s), 4.60 (2H, m), 5.01 (1H, m), 6.76 (1H, m), 6.82-6.84 (2H, m), 7.20 (1H, m), 7.82 (1H, m), 7.99 (1H, m), 8.22 (1H, m), 8.85 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 367

#### 20 実施例 1-91

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.75 (2H, m), 4.25 (2H, s), 4.61 (2H, m), 7.53 (1H, m), 7.66-7.71 (2H, m), 7.83-7.89 (2H, m), 8.02 (1H, m), 8.28 (1H, m), 8.87 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 348

#### 25 実施例 1-92

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 2.48 (3H, m), 3.74 (2H, m), 4.26 (2H, s), 4.61 (2H, m), 5.09 (1H, br), 7.19 (1H, m), 7.39 (2H, m), 7.82 (1H, m), 8.04 (1H, m), 8.13 (1H, s), 8.85 (1H, s), 15.22 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 403

## 实施例 1-9 3

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.75 (2H, m), 4.24 (2H, s), 4.61 (2H, m), 5.02 (1H, br), 7.38-7.47 (4H, m), 7.80 (1H, m), 8.03 (1H, m), 8.16 (1H, m), 8.86 (1H, s), 15.23 (1H, s)

5 MS (ESI) : M+ 407

## 实施例 1-9 4

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.76 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.61 (2H, m), 5.01 (3H, m), 6.41 (3H, m), 6.93 (1H, m), 7.78 (1H, m), 8.00 (1H, m), 8.20 (1H, m), 8.86 (1H, s)

10 MS (ESI) : M+ 338

## 实施例 1-9 5

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 1.00 (3H, s), 3.76 (2H, m), 4.13 (2H, s), 4.61 (2H, m), 5.01 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.43 (2H, m), 7.81 (1H, m), 8.01 (1H, m), 8.21 (1H, m), 8.86 (1H, s), 9.87 (1H, s)

15 MS (ESI) : M+ 380

## 实施例 1-9 6

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.73 (2H, m), 4.18 (2H, s), 4.59 (2H, m), 4.98 (1H, br), 7.26 (1H, s), 7.29 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.99 (1H, s), 8.24 (1H, m), 8.85 (1H, s), 15.25 (1H, s)

20 MS (ESI) : M+ 401

## 实施例 1-9 7

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 2.28 (3H, s), 3.75 (2H, m), 4.25 (2H, s), 4.61 (2H, m), 5.04 (1H, br), 7.13 (1H, s), 7.29-7.36 (2H, m), 7.81 (1H, m), 8.03 (1H, m), 8.13 (1H, s), 8.86 (1H, s), 15.24 (1H, s)

25 MS (ESI) : M+ 371

## 实施例 1-9 8

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 2.59 (6H, s), 3.75 (2H, m), 4.33 (2H, s), 4.61 (2H, m), 5.00 (1H, m), 7.59-7.64 (3H, m), 7.73 (1H, m), 7.87

(1H, m), 8.03 (1H, m), 8.27 (1H, s), 8.86 (1H, s), 15.27 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 430

#### 实施例 1 - 9 9

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 3.75 (2H, m), 4.26 (2H, s), 4.61 (2H, m), 5.00 (1H, br), 7.21 (1H, m), 7.38-7.51 (2H, m), 7.83 (1H, m), 8.03 (1H, m), 8.22 (1H, s), 8.87 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 375

#### 实施例 1 - 1 0 0

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 3.76 (2H, m), 4.26 (2H, s), 4.61 (2H, m), 4.99 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.61 (1H, m), 7.81 (1H, m), 8.04 (1H, m), 8.16 (1H, m), 8.87 (1H, s), 15.16 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 393

#### 实施例 1 - 1 0 1

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 400MHz) (δ) ppm: 3.79 (2H, m), 4.01 (3H, s), 4.19 (2H, s), 4.64-4.65 (2H, m), 5.02 (1H, t, J=5.5Hz), 7.25 (1H, d, J=1.6Hz), 7.31-7.35 (2H, m), 7.56-7.58 (1H, m), 7.82 (1H, s), 8.78 (1H, s), 15.38 (1H, brs)

MS (ESI) : M+ 422

#### 实施例 1 - 1 0 2

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 400MHz) (δ) ppm: 1.19 (2H, m), 1.30 (2H, m), 3.83 (1H, m), 4.37 (2H, s), 7.38 (1H, m), 7.46 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.89 (1H, m), 8.12 (1H, m), 8.24 (1H, m), 8.73 (1H, s), 15.05 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 387

#### 实施例 2 - 1

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 4.37 (2H, s), 6.88 (2H, brs), 7.35-7.47 (2H, m), 7.58 (1H, m), 7.87 (1H, dd, J= 2.1, 8.9 Hz), 8.08 (1H, d, J= 2.1 Hz), 8.16 (1H, d, J= 8.9 Hz), 8.86 (1H, s), 15.24 (1H, brs)

MS (ESI) : M+ 362

#### 实施例 2 - 2

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 400MHz) (δ) ppm: 3.75 (3H, brs), 4.36 (2H, s), 7.35 (1H,



m), 7.42 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.72 (1H, m), 7.85 (1H, m), 8.10 (1H, s), 9.03 (1H, s), 11.61 (1H, brs)

MS (ESI) : M+ 420

#### 実施例 2 - 3

5  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 2.16(3H, s), 4.36(2H, s), 7.35-7.45(2H, m), 7.58(1H, dd, J=1.8, 7.8Hz), 7.76-7.85(2H, m), 8.10(1H, s), 8.96(1H, s), 12.02(1H, brs), 14.77(1H, brs)

MS (ESI) : M+ 405

#### 実施例 2 - 4

10  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.32 (3H, s), 4.37 (2H, s), 7.38 (1H, m), 7.46 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.86 (1H, m), 8.06-8.10 (2H, m), 8.82 (1H, s), 14.60 (1H, br)

MS (ESI) : M+ 440

#### 実施例 2 - 5

15  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.46 (3H, s), 3.53 (3H, s), 4.37 (2H, s), 7.38 (1H, dd, J= 7.8, 7.8 Hz), 7.47 (1H, dd, J= 2.1, 7.8 Hz), 7.58 (1H, dd, J= 2.1, 7.8 Hz), 7.88 (1H, dd, J= 1.8, 8.7 Hz), 7.97 (1H, d, J= 8.7 Hz), 8.12 (1H, d, J= 1.8 Hz), 9.11 (1H, s), 15.54 (1H, brs)

MS (ESI) : M+ 454

#### 20 実施例 2 - 6

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 2.96 (6H, s), 4.36 (2H, s), 7.38 (1H, dd, J= 7.8, 7.8 Hz), 7.46 (1H, dd, J= 2.0, 7.8 Hz), 7.57 (1H, dd, J= 2.0, 7.8 Hz), 7.86 (1H, dd, J= 2.2, 8.8 Hz), 8.12 (1H, d, J= 2.2 Hz), 8.25 (1H, d, J= 8.8 Hz), 9.25 (1H, s), 15.14 (1H, brs)

25 MS (ESI) : M+ 390

#### 実施例 2 - 7

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 2.84 (3H, d), 4.35 (2H, s), 7.19 (1H, q), 7.38 (1H, m), 7.45 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.85 (1H, m), 8.09-8.11 (2H, m), 8.99 (1H, m)

MS (ESI) : M+ 376

实施例 2 - 8

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 1.09 (3H, t, J= 7.1 Hz), 3.13 (2H, dq, J= 6.1, 7.1 Hz), 4.36 (2H, s), 7.19 (1H, t, J= 6.1 Hz), 7.38 (1H, dd, J= 7.7, 7.7 Hz), 7.46 (1H, dd, J= 1.7, 7.7 Hz), 7.58 (1H, dd, J= 1.7, 7.8 Hz), 7.85 (1H, dd, J= 2.1, 8.8 Hz), 8.10 (1H, d, J= 2.1 Hz), 8.15 (1H, d, J= 8.8 Hz), 8.99 (1H, s), 15.14 (1H, brs)

MS (ESI) : M+ 390

实施例 3 - 1

10 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 3.75 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.28 (2H, s), 4.57 (2H, m), 5.02 (1H, m), 7.17 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.57 (2H, m), 7.76 (1H, m), 8.83 (1H, m), 15.75 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 421

实施例 3 - 2

15 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 400MHz) (δ) ppm: 2.24 (3H, s), 3.77 (2H, dd, J= 5.2, 5.6Hz), 4.27 (2H, s), 4.61 (2H, t, J= 5.2Hz), 5.05 (1H, t, J= 5.6Hz), 7.23 (2H, m), 7.34 (1H, m), 7.76 (1H, m), 8.03 (1H, m), 8.08 (1H, m), 8.86 (1H, s), 15.23 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 371

20 实施例 3 - 3

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 400MHz) (δ) ppm: 3.73 (5H, s), 4.21 (2H, s), 4.61 (2H, t, J= 4.8Hz), 5.01 (1H, t, J= 5.2Hz), 5.02 (1H, m), 7.12 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.37 (1H, m), 7.81 (1H, m), 8.01 (1H, m), 8.19 (1H, m), 8.86 (1H, s), 15.26 (1H, s)

25 MS (ESI) : M+ 387

实施例 3 - 4

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 3.80 (2H, m), 4.01 (3H, s), 4.12 (2H, s), 4.65 (2H, m), 5.02 (1H, m), 7.17-7.50 (4H, m), 8.03 (1H, s), 8.81 (1H, s), 15.45 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 405

実施例 3 - 5

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 3.74 (2H, t), 4.17 (2H, s), 4.56 (2H, t), 5.02 (1H, br), 7.20 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.38 (1H, m), 7.52-7.56  
5 (2H, m), 8.86 (1H, s), 13.63 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 407

実施例 3 - 6

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 400MHz) (δ) ppm: 3.78 (2H, t), 4.18 (2H, s), 4.44-4.49  
10 (2H, m), 5.08 (1H, t), 7.20-7.25 (2H, m), 7.34-7.40 (1H, m), 7.56 (1H, d), 7.82 (1H, s), 8.77 (1H, s), 11.10-11.30 (1H, br), 15.49 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 408

実施例 3 - 7

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 400MHz) (δ) ppm: 2.68 (3H, d, J=4.4Hz), 3.74 (2H, t, J=4.8Hz), 4.04 (2H, s), 4.60 (2H, t, J=4.8Hz), 5.01 (1H, t), 5.27 (1H, q, J=5.2Hz), 6.51-6.56 (2H, m), 6.95 (1H, d), 7.07-7.09 (1H, m), 7.78  
15 (1H, d, J=9.2Hz), 7.98 (1H, d, J=8.8Hz), 8.21 (1H, s), 8.84 (1H, s), 15.33 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 353

実施例 3 - 8

20 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 400MHz) (δ) ppm: 2.62 (6H, s), 3.74 (2H, t), 4.24 (2H, s), 4.60 (2H, t, J=4.8Hz), 5.01 (1H, t), 6.97-7.05 (2H, m), 7.21 (2H, m), 7.77 (1H, d, J=11.2Hz), 7.97 (1H, d), 8.16 (1H, s), 8.85 (1H, s), 15.29 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 367

25 実施例 3 - 9

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 400MHz) (δ) ppm: 4.35 (2H, s), 7.11 (1H, d, J=8.8Hz), 7.37-7.40 (1H, m), 7.44 (1H, d), 7.56 (1H, d), 7.69-7.74 (6H, m), 8.19 (1H, s), 8.68 (1H, s), 14.99 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 424

## 实施例 3-10

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.84-3.95 (4H, m), 4.36 (2H, s), 5.11-5.19 (3H, m), 7.38 (1H, m), 7.45 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.82 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.90 (1H, s), 15.21 (1H, s)

5 MS (ESI) :  $M^+$  422

## 实施例 3-11

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.76 (2H, t), 4.05 (2H, s), 4.59 (2H, t), 5.00 (1H, t), 6.61 (1H, d), 6.64 (1H, s), 6.70 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.09-7.11 (1H, m), 7.81 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.21

10 (1H, s), 8.86 (1H, s), 9.30 (1H, s), 15.30 (1H, s)

MS (ESI) :  $M^+$  340

## 实施例 3-12

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 1.80-1.90 (2H, m), 2.45-2.50 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 4.36 (2H, s), 5.11-5.16 (1H, m), 7.38-7.40 (1H, m), 7.45 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.81 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.93 (1H, d), 8.14

15 (1H, s), 8.68 (1H, s), 15.16 (1H, s)

MS (ESI) :  $M^+$  402

## 实施例 3-13

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 1.70-1.90 (4H, m), 1.91-2.00 (2H, m), 2.20-2.30 (2H, m), 4.37 (2H, s), 5.20-5.30 (1H, m), 7.38-7.40 (1H, m), 7.45 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.86 (1H, d), 8.16 (1H, d), 8.19 (1H, s), 8.75 (1H, s), 15.16 (1H, s)

MS (ESI) :  $M^+$  416

## 实施例 3-14

25  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.70-3.80 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.32 (2H, s), 4.81 (2H, t), 4.90 (1H, t), 7.35-7.43 (2H, m), 7.54-7.59 (2H, m), 7.69 (1H, s), 8.69 (1H, s), 15.16 (1H, s)

MS (ESI) :  $M^+$  422

## 实施例 3-15

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 2.88 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.70-3.80 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.61 (2H, t), 4.99 (1H, t), 7.20-7.23 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.37-7.38 (2H, dx2), 7.86 (1H, d), 8.02 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.26 (1H, s), 8.86 (1H, s), 15.30 (1H, s)

5 MS (ESI) :  $M^+$  395

実施例 3-16

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 2.71 (6H, s), 3.70-3.76 (2H, m), 4.58 (2H, s), 4.60 (2H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 5.02 (1H, t), 7.42 (1H, d), 7.51 (1H, m), 7.64 (1H, m), 7.80 (1H, d), 7.84 (1H, d), 8.01 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.11 (1H, s), 8.86 (1H, s), 15.25 (1H, s)

10

MS (ESI) :  $M^+$  431

実施例 3-17

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.73-3.75 (2H, m), 4.24 (2H, s), 4.61 (2H, t), 5.00 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.31 (1H, m), 7.48-7.51 (1H, m), 7.84 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.21 (1H, s), 8.87 (1H, s), 15.22 (1H, s)

15

MS (ESI) :  $M^+$  394

実施例 3-18

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.70-3.80 (2H, m), 4.56 (2H, s), 4.60 (2H, t), 5.00 (1H, t), 7.38-7.43 (2H, m), 7.52-7.54 (1H, m), 7.78 (1H, d), 7.87 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.98 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 8.11 (1H, s), 8.84 (1H, s), 12.60-13.00 (1H, br), 15.29 (1H, s)

20

MS (ESI) :  $M^+$  368

実施例 3-19

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.74-3.77 (2H, m), 4.58 (2H, s), 4.61 (2H, t), 5.02 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.29 (1H, d), 7.46 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.81 (1H, d), 7.87 (1H, d), 8.01 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.86 (1H, s), 15.27 (1H, s)

25

MS (ESI) :  $M^+$  417

実施例 3-20

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 1.37 (3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 3.70-3.80 (2H, m), 4.22 (2H, s), 4.28 (2H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.65 (2H, t), 5.00 (1H, t), 7.30-7.34 (3H, m), 7.60 (1H, d), 7.92 (1H, s), 8.80 (1H, s), 15.44 (1H, s)

5 MS (ESI) : M+ 436

#### 実施例 3-2 1

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.76 (2H, m), 4.40 (2H, s), 4.63 (2H, t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 5.02 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.20 (1H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 7.35-7.39 (1H, m), 7.62 (1H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.89 (1H, s), 15.87 (1H, s)

10

MS (ESI) : M+ 426

#### 実施例 3-2 2

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.80 (2H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 4.48 (2H, s), 4.75 (2H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 5.06 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.24 (1H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 7.39-7.42 (1H, m), 7.65 (1H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 7.95 (1H, s), 8.40 (1H, s), 9.00 (1H, s), 14.62 (1H, s)

15

MS (ESI) : M+ 460

#### 実施例 3-2 3

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 1.53 (3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.76-3.83 (2H, m), 4.26 (2H, s), 5.19-5.23 (2H, m), 7.20-7.22 (1H, m), 7.41-7.49 (2H, m), 7.86 (1H, d), 8.17 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.24 (1H, s), 8.88 (1H, s)

20

MS (ESI) : M+ 390

#### 実施例 3-2 4

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 1.53 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.76-3.82 (2H, m), 4.26 (2H, s), 5.19-5.23 (2H, m), 7.22-7.24 (1H, m), 7.41-7.49 (2H, m), 7.86 (1H, d), 8.17 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 8.24 (1H, s), 8.88 (1H, s)

25

MS (ESI) : M+ 390

#### 実施例 3-2 5

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.40-3.50 (2H, m), 4.34 (2H, s), 4.57

(2H, t), 4.89 (1H, t), 7.24-7.27 (1H, m), 7.45-7.51 (2H, m), 8.35 (1H, s), 8.45 (1H, s), 9.00 (1H, s), 14.30-14.40 (1H, br)

MS (ESI) : M+ 444

### 实施例 3-26

- 5  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.84-3.96 (4H, m), 4.26 (2H, s), 5.13-5.18 (3H, m), 7.19-7.21 (1H, m), 7.40-7.48 (2H, m), 7.84 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.23 (1H, s), 8.90 (1H, s), 15.24 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 406

### 10 实施例 3-27

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.77 (2H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 4.53 (2H, s), 4.68 (2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 5.01 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.32 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.39-7.43 (1H, m), 7.64 (1H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, s), 8.79 (1H, s), 8.96 (1H, s), 14.61 (1H, s)

15 MS (ESI) : M+ 417

### 实施例 3-28

- $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.97 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.58 (3H, s), 2.84 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.77 (2H, t), 4.21 (2H, s), 4.60 (2H, t), 5.00 (1H, t), 7.00-7.02 (1H, m), 7.12 (1H, d), 7.20-7.24 (2H, m), 7.78 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.98 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, s), 8.84 (1H, s), 15.31 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 381

### 实施例 3-29

- $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.78 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.42 (2H, m), 25 2.56 (3H, s), 2.76 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.74 (2H, t), 4.23 (2H, s), 4.60 (2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 5.02 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.00-7.03 (1H, m), 7.09 (1H, d), 7.20-7.21 (2H, m), 7.77 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.15 (1H, s), 8.85 (1H, s), 15.30 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 395

## 实施例 3-30

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 2.52 (3H, s), 3.77 (2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 4.01 (2H, s), 4.30 (2H, s), 4.61 (2H, t), 4.90-5.10 (1H, br), 7.03-7.09 (2H, m), 7.20-7.26 (7H, m), 7.76 (1H, d), 7.98 (1H, d), 8.17 (1H, s),  
5 8.85 (1H, s), 15.30 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 443

## 实施例 3-31

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 2.94 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.75 (2H, m), 4.13-4.18 (1H, m), 4.44-4.48 (1H, m), 4.61 (2H, t), 5.02 (1H, t,  
10  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.33-7.37 (3H, m), 7.52 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, d), 8.01 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.15 (1H, s), 8.86 (1H, s), 15.27 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 431

## 实施例 3-32

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 1.01 (6H, d), 2.52 (3H, s), 3.12-3.19 (1H, m), 3.73-3.75 (2H, m), 4.20 (2H, s), 4.60 (2H, t), 5.02 (1H, t),  
15 7.00-7.02 (1H, m), 7.11 (1H, d), 7.19-7.22 (2H, m), 7.77 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.98 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 8.18 (1H, s), 8.84 (1H, s), 15.31 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 395

## 20 实施例 3-33

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 1.86 (9H, s), 4.26 (2H, s), 7.22-7.24 (1H, m), 7.42-7.49 (2H, m), 7.79 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 8.28 (1H, s), 8.39 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.98 (1H, s), 15.16 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 388

## 25 实施例 3-34

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.71 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.21 (2H, s), 4.81 (2H, t), 4.89 (1H, t), 7.19-7.24 (1H, m), 7.40-7.52 (3H, m), 7.77 (1H, s), 8.68 (1H, s), 15.17 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 406



## 实施例 3-35

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.75 (2H, m), 4.09 (2H, s), 4.83 (2H, t), 5.33 (1H, t), 5.81 (2H, s), 7.15 (1H, s), 7.15-7.24 (1H, m), 7.36 (1H, m), 7.48 (1H, m), 7.57 (1H, s), 8.77 (1H, s), 15.37 (1H, s)

5 MS (ESI) : M+ 391

## 实施例 3-36

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.79 (2H, t), 4.60 (2H, s), 4.68 (2H, t), 5.05 (1H, t), 7.11 (1H, d, J=6.0Hz), 7.30-7.34 (1H, m), 7.57 (1H, d, J=6.8Hz), 8.02 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.95 (1H, s), 13.60-14.00 (1H, br), 14.88 (1H, s)

10

MS (ESI) : M+ 436

## 实施例 3-37

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.70-3.72 (2H, m), 4.98 (3H, s), 4.23 (2H, s), 4.81 (2H, t), 4.89 (1H, t), 7.20-7.26 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.62-7.67 (2H, m), 8.68 (1H, s), 15.10 (1H, s)

15

MS (ESI) : M+ 424

## 实施例 3-38

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 2.67 (6H, s), 3.39 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.72 (1H, t), 4.97 (2H, t), 7.20-7.22 (1H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.65 (1H, s), 7.84 (1H, s), 15.10 (1H, s)

20

MS (ESI) : M+ 419

## 实施例 3-39

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 2.10 (3H, s), 4.50-4.60 (2H, m), 4.23 (2H, s), 4.65 (2H, t), 5.00 (1H, t), 7.20-7.30 (1H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.65 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.83 (1H, s), 10.20 (1H, s), 15.00 (1H, s)

25

MS (ESI) : M+ 433

## 实施例 3-40

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.74-3.75 (2H, m), 4.55 (2H, s), 4.65

(2H, t), 5.00 (1H, t), 7.17 (1H, d, J=6.3Hz), 7.34-7.39 (1H, m), 7.62 (1H, d, J=6.6Hz), 7.73 (1H, d, J=9.3Hz), 8.34 (1H, d, J=9.3Hz), 8.97 (1H, s), 14.62 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 417

#### 5 実施例 3-4 1

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 400MHz) (δ) ppm: 1.45 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.74-3.76 (2H, m), 4.12 (2H, s), 4.61 (2H, m), 5.03 (1H, t, J=5.6Hz), 7.24-7.30 (1H, m), 7.30-7.39 (3H, m), 7.76 (1H, d), 8.01 (1H, d, J=8.8Hz), 8.13 (1H, s), 8.87 (1H, s), 15.23 (1H, s)

10 MS (ESI) : M+ 395

#### 実施例 3-4 2

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 400MHz) (δ) ppm: 0.88 (6H, t, J=7.2Hz), 2.91 (4H, q, J=6.8Hz), 3.75 (2H, m), 4.23 (2H, s), 4.60 (2H, t), 5.02 (1H, t, J=5.6Hz), 7.00-7.06 (1H, m), 7.14-7.25 (3H, m), 7.77 (1H, d), 7.98 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, s), 8.84 (1H, s), 15.32 (1H, s)

15 MS (ESI) : M+ 395

#### 実施例 3-4 3

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 400MHz) (δ) ppm: 1.78 (6H, s), 3.99 (2H, s), 4.25 (2H, s), 4.23 (2H, s), 5.52 (1H, br), 7.20-7.22 (1H, m), 7.42-7.49 (2H, m), 20 7.76 (1H, d, J=9.2Hz), 8.27 (1H, s), 8.34 (1H, d, J=9.2Hz), 9.05 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 404

#### 実施例 3-4 4

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 1.36 (3H, t, J=6.9Hz), 3.70-3.80 (2H, 25 m), 4.12 (2H, s), 4.24 (2H, q, J=7.0Hz), 4.62 (2H, t), 5.00 (1H, t), 7.16-7.27 (3H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 8.12 (1H, s), 8.80 (1H, s), 15.50 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 420

#### 実施例 3-4 5

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.70-3.80 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.19 (2H, s), 4.75 (2H, t), 4.92 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.21-7.28 (2H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.95 (1H, s), 8.75 (1H, s), 15.09 (1H, s)

MS (ESI) :  $M^+$  436

5 实施例 3-46

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 2.62 (3H, s), 3.74 (2H, m), 4.02 (2H, s), 4.61 (2H, t), 5.01 (1H, t), 5.50-5.60 (1H, m), 6.30-6.43 (3H, m), 6.95-7.01 (1H, m), 7.82 (1H, d), 7.99 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.21 (1H, s), 8.85 (1H, s), 15.33 (1H, s)

10 MS (ESI) :  $M^+$  353

实施例 3-47

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 1.42 (3H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.70-3.80 (2H, m), 4.20-4.23 (4H, m), 4.84-5.00 (3H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.40-7.49 (3H, m), 7.77 (1H, s), 8.67 (1H, s)

15 MS (ESI) :  $M^+$  420

实施例 3-48

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 2.78 (3H, s), 3.60-3.70 (2H, m), 4.16 (2H, s), 4.75-4.79 (2H, m), 5.38 (1H, t), 6.20-6.27 (1H, m), 7.07 (1H, s), 7.20-7.23 (1H, m), 7.39-7.49 (3H, m), 8.80 (1H, s), 15.32 (1H, s)

20 MS (ESI) :  $M^+$  405

实施例 3-49

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.94 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.72-1.78 (2H, m), 3.77 (2H, m), 4.13-4.14 (4H, m), 4.62 (2H, t), 5.00 (1H, br), 7.12-7.18 (2H, m), 7.26 (1H, s), 7.44-7.46 (1H, m), 8.13 (1H, s), 8.79 (1H, s), 15.49 (1H, s)

25 MS (ESI) :  $M^+$  434

实施例 3-50

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.00 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.75-3.77 (2H, m), 4.16 (2H, s), 4.57 (2H, t), 5.00 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.09-7.18

(2H, m), 7.24 (1H, s), 7.40-7.41 (1H, m), 7.85 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.72 (1H, s), 15.67 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 446

### 实施例 3-5 1

5  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.72 (3H, s), 3.72-3.80 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.06 (2H, s), 4.40-4.50 (2H, m), 5.00 (1H, t), 7.12 (1H, s), 7.15-7.19 (2H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.88 (1H, s), 8.51 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 420

### 实施例 3-5 2

10  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.77 (2H, m), 4.17 (2H, s), 4.72 (2H, t, J=4.8Hz), 4.97 (1H, t, J=5.6Hz), 7.08 (2H, d, J=7.6Hz), 7.09-7.25 (2H, m), 7.31-7.36 (2H, m), 7.43-7.49 (3H, m), 8.04 (1H, s), 7.76 (1H, s), 15.02 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 468

### 15 实施例 3-5 3

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 1.24 (6H, d, J=7.2Hz), 3.75 (2H, t), 4.08 (2H, s), 4.61 (2H, t), 4.99-5.04 (2H, m), 7.11-7.20 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.43-7.45 (1H, m), 8.17 (1H, s), 8.79 (1H, s), 15.52 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 434

### 20 实施例 3-5 4

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.99 (3H, t, J=7.3Hz), 1.60-1.70 (2H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 4.15 (2H, s), 4.82 (2H, t), 5.50 (1H, t), 6.20 (1H, t), 7.08 (1H, s), 7.10-7.20 (1H, m), 7.40-7.51 (3H, m), 8.78 (1H, s), 15.30-15.40 (1H, br)

25 MS (ESI) : M+ 433

### 实施例 3-5 5

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 1.24 (3H, t, J=6.9Hz), 3.08 (2H, m), 3.71-3.80 (2H, m), 4.15 (2H, s), 4.83 (2H, t), 5.43 (1H, t), 6.21 (1H, t), 7.10 (1H, s), 7.17-7.23 (1H, m), 7.36-7.52 (3H, m), 8.78 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 419

实施例 3-56

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 1.53 (3H, d, J=6.8Hz), 3.72 (2H, m),  
3.99 (3H, s), 4.21 (2H, s), 5.12 (1H, t), 5.70-5.90 (1H, m), 7.20-7.21  
5 (1H, m), 7.40-7.55 (3H, m), 7.76 (1H, s), 8.85 (1H, s), 15.00-15.20 (1H,  
br)

MS (ESI) : M+ 420

实施例 3-57

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 1.52 (3H, d, J=6.8Hz), 3.71 (2H, t),  
10 4.00 (3H, s), 4.23 (2H, s), 5.10 (1H, t), 5.80-5.90 (1H, m), 7.20-7.30  
(1H, m), 7.51 (1H, s), 7.60-7.67 (2H, m), 8.85 (1H, s), 14.90-15.10 (1H,  
br)

MS (ESI) : M+ 438

实施例 3-58

15 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 400MHz) (δ) ppm: 1.03 (3H, d, J=8.4Hz), 1.78-1.87 (2H,  
m), 3.73-3.75 (2H, m), 4.12 (2H, t), 4.20 (2H, s), 4.85 (2H, t), 4.92  
(1H, t), 7.20 (1H, m), 7.39-7.51 (3H, m), 7.76 (1H, s), 8.68 (1H, s),  
15.17 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 434

20 实施例 3-59

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 400MHz) (δ) ppm: 1.35 (6H, s), 3.72-3.75 (2H, m), 4.20  
(2H, s), 4.83-4.91 (4H, m), 7.20 (1H, m), 7.39-7.49 (3H, m), 7.74 (1H,  
s), 8.66 (1H, s), 15.18 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 434

25 实施例 3-60

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 0.86 (3H, t, J=7.3Hz), 1.80-2.10 (2H,  
m), 3.70-3.90 (2H, m), 4.26 (2H, s), 5.00-5.10 (1H, m), 5.17 (1H, t,  
J=5.4Hz), 7.19-7.24 (1H, m), 7.39-7.51 (2H, m), 7.84 (1H, d, J=8.8Hz),  
8.20 (1H, d, J=8.8Hz), 8.23 (1H, s), 8.86 (1H, s), 15.24 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 404

实施例 3-6 1

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 1.36 (3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.52 (3H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.78-3.80 (2H, m), 4.12 (2H, s), 4.26 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 5.21-  
5 5.30 (2H, m), 7.16-7.24 (2H, m), 7.40-7.46 (2H, m), 8.14 (1H, s), 8.81 (1H, s), 15.40-15.60 (1H, br)

MS (ESI) : M+ 434

实施例 3-6 2

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 2.88 (6H, s), 3.70-3.80 (2H, m), 4.22  
10 (2H, s), 4.60-4.70 (2H, m), 5.05 (1H, t), 7.20-7.31 (3H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 7.80 (1H, s), 8.78 (1H, s), 15.30-15.40 (1H, br)

MS (ESI) : M+ 419

实施例 3-6 3

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.90-1.29 (5H, m), 1.62-1.80 (6H, m),  
15 3.75-3.78 (2H, m), 3.96 (2H, d,  $J=10.8\text{Hz}$ ), 4.13 (2H, s), 4.60-4.62 (2H, m), 5.02 (1H, t), 7.06-7.24 (2H, m), 7.14 (1H, s), 7.42-7.44 (1H, m), 8.16 (1H, s), 8.79 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 488

实施例 3-6 4

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.85-0.89 (6H, m), 2.96-3.00 (2H, m),  
20 3.10-3.20 (2H, m), 3.33-3.40 (2H, m), 4.22 (2H, s), 4.74 (1H, t), 5.09-5.10 (2H, m), 7.20 (1H, m), 7.38-7.47 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.72 (1H, s), 15.08 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 447

25 实施例 3-6 5

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 2.91 (3H, d,  $J=4.7\text{Hz}$ ), 3.75-3.81 (2H, m), 4.01 (2H, s), 4.50-4.55 (2H, m), 5.04 (1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 6.59 (1H, s), 6.60-6.68 (1H, m), 7.15-7.24 (2H, m), 7.51-7.55 (1H, m), 7.63 (1H, s), 8.65 (1H, s), 15.90 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 405

实施例 3-6 6

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 1.91-2.00 (4H, m), 3.40-3.50 (4H, m),  
3.70-3.81 (2H, m), 4.30 (2H, s), 4.50-4.55 (2H, m), 5.05 (1H, t), 6.87  
5 (1H, s), 7.10-7.12 (1H, m), 7.18-7.21 (1H, m), 7.49-7.52 (1H, m), 7.72  
(1H, s), 8.69 (1H, s), 15.65 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 445

实施例 3-6 7

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 1.44 (3H, t), 1.55 (3H, d), 3.70-3.77,  
10 (2H, m), 4.19 (2H, s), 4.28 (2H, q,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 5.14 (1H, t), 5.83-5.90  
(1H, m), 7.20 (1H, m), 7.39-7.40 (1H, m), 7.48-7.50 (2H, m), 7.75 (1H,  
s), 8.86 (1H, s), 15.13 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 434

实施例 3-6 8

15  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.86 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.37 (3H, t,  
 $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.80-2.00 (2H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 4.12 (2H, s), 4.20-4.28  
(2H, m), 5.00-5.17 (2H, m), 7.14-7.30 (2H, m), 7.42-7.49 (2H, m), 8.14  
(1H, s), 8.78 (1H, s), 15.50 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 448

20 实施例 3-6 9

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 1.09-1.27 (5H, m), 1.68-1.82 (6H, m),  
3.71-3.73 (2H, m), 3.99 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.20 (2H, s), 4.80-4.85 (2H,  
m), 4.92 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.20 (1H, m), 7.38-7.40 (1H, m), 7.40-7.53  
(2H, m), 7.75 (1H, s), 8.68 (1H, s), 15.16 (1H, s)

25 MS (ESI) : M+ 488

实施例 3-7 0

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.70 (3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.12 (3H, d,  
 $J=6.4\text{Hz}$ ), 2.30-2.40 (1H, m), 3.75-3.78 (1H, m), 3.95-4.00 (1H, m), 4.25  
(2H, s), 4.80-4.85 (1H, m), 5.18 (1H, t), 7.20-7.21 (1H, m), 7.41-7.48

(2H, m), 7.84 (1H, d), 8.21 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.2Hz), 8.92 (1H, s), 15.21 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 418

### 実施例 3 - 7 1

5  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.85 (3H, d), 0.90 (3H, d), 1.40-1.50 (1H, m), 1.80-1.91 (2H, m), 3.71-3.80 (2H, m), 4.25 (2H, s), 5.15-5.20 (2H, m), 7.20-7.21 (1H, m), 7.41-7.48 (2H, m), 7.84 (1H, d, J=8.8Hz), 8.22 (1H, s), 8.24 (1H, d, J=8.8Hz), 8.83 (1H, s), 15.20 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 432

### 10 実施例 3 - 7 2

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.86 (3H, t, J=7.3Hz), 1.23 (6H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 4.09 (2H, s), 5.00-5.18 (3H, m), 7.12-7.21 (2H, m), 7.44-7.47 (2H, m), 8.20 (1H, s), 8.79 (1H, s), 15.54 (1H, s)

15 MS (ESI) : M+ 462

### 実施例 3 - 7 3

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.87 (3H, t, J=7.3Hz), 1.80-2.10 (2H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.11 (2H, s), 5.00-5.19 (2H, m), 7.16-7.24 (2H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 8.04 (1H, s), 8.78 (1H, s), 15.44 (1H, s)

20 MS (ESI) : M+ 434

### 実施例 3 - 7 4

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 1.23 (6H, dx2), 1.51 (3H, d, J=6.6Hz), 3.77 (2H, t), 4.09 (2H, s), 4.90-5.10 (1H, m), 5.19-5.30 (2H, m), 7.12-7.21 (2H, m), 7.41-7.47 (2H, m), 8.20 (1H, s), 8.81 (1H, s), 15.55 (1H, s)

25 MS (ESI) : M+ 448

### 実施例 3 - 7 5

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 1.00 (9H, s), 4.07-4.12 (2H, m), 4.30



(2H, s), 5.12-5.14 (2H, m), 7.20-7.25 (1H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.51-7.53 (1H, m), 7.87 (1H, d), 8.25 (1H, s), 8.41 (1H, d, J=9.2Hz), 8.85 (1H, s), 15.20-15.21 (1H, br)

MS (ESI) : M+ 432

5 实施例 3 - 7 6

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.70-3.81 (4H, m), 4.15 (2H, s), 4.24 (2H, t, J=5.0Hz), 4.60-4.62 (2H, m), 5.00-5.02 (2H, m), 7.15-7.20 (1H, m), 7.32-7.34 (2H, m), 7.44-7.49 (1H, m), 8.06 (1H, s), 8.79 (1H, s), 15.48 (1H, s)

10 MS (ESI) : M+ 436

实施例 3 - 7 7

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 1.90-1.92 (2H, m), 3.53-3.54 (2H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 4.12 (2H, s), 4.20-4.30 (2H, m), 4.60-4.70 (3H, m), 5.02 (1H, t), 7.16-7.22 (2H, m), 7.30 (1H, s), 7.40-7.50 (1H, m), 8.11 (1H, s), 8.80 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 450

实施例 3 - 7 8

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.10-3.20 (2H, m), 3.60-3.80 (4H, m), 4.15 (2H, s), 4.78-4.85 (3H, m), 5.30-5.40 (1H, m), 6.10-6.20 (1H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 7.30-7.52 (3H, m), 8.77 (1H, s), 15.33 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 435

实施例 3 - 7 9

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.89 (3H, t, J=7.4Hz), 1.90-2.00 (2H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.22 (2H, s), 5.15 (1H, t, J=5.4Hz), 5.70-5.80 (1H, m), 7.19-7.24 (1H, m), 7.38-7.52 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.86 (1H, s), 15.12 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 434

实施例 3 - 8 0

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 1.59 (3H, d, J=7.2Hz), 2.61 (3H, s),

2.80 (3H, s), 4.20 (2H, s), 4.96 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.50-6.60 (1H, m),  
7.19-7.23 (1H, m), 7.40-7.49 (2H, m), 7.60 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.81  
(1H, s), 15.06 (1H, s)

MS (ESI) :  $M^+$  433

5 实施例 3-8 1

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 4.10-4.40 (4H, m), 5.50-5.60 (1H, m),  
6.20-6.30 (1H, m), 7.19-7.22 (1H, m), 7.30-7.40 (6H, m), 7.40-7.50 (1H,  
m), 7.77 (1H, d), 8.00 (1H, d), 8.21 (1H, s), 9.03 (1H, s), 15.11 (1H,  
s)

10 MS (ESI) :  $M^+$  452

实施例 3-8 2

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.86 (3H, t), 1.18-1.34 (2H, m), 1.87-  
1.98 (2H, m), 3.73-3.84 (2H, m), 4.25 (2H, s), 5.13-5.17 (2H, m), 7.21  
(1H, m), 7.41-7.48 (2H, m), 7.83 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.19 (1H, d), 8.22  
15 (1H, s), 8.85 (1H, s), 15.22 (1H, s)

MS (ESI) :  $M^+$  418

实施例 3-8 3

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.72 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 0.90-1.20 (5H,  
m), 2.10-2.30 (1H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.90-4.10 (1H, m), 4.26 (2H,  
20 s), 4.90-5.00 (1H, m), 5.10-5.20 (1H, m), 7.20-7.25 (1H, m), 7.40-7.52  
(2H, m), 7.84 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.23 (1H, s), 8.26 (1H, d), 8.92 (1H, s),  
15.22 (1H, s)

MS (ESI) :  $M^+$  432

实施例 3-8 4

25  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 1.54 (3H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.81-3.82 (2H,  
m), 4.02 (3H, s), 4.12 (2H, s), 5.22 (1H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 5.23-5.40 (1H,  
m), 7.15-7.26 (2H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.82 (1H, s),  
15.46 (1H, s)

MS (ESI) :  $M^-$  418

## 实施例 3-8 5

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.25-3.38 (2H, m), 3.82-3.89 (2H, m), 4.21 (2H, s), 5.27 (1H, t), 5.40-5.50 (1H, m), 7.10-7.21 (6H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 7.77 (1H, d), 8.14 (1H, d), 8.14 (1H, s), 8.96 (1H, s), 15.15 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 466

## 实施例 3-8 6

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.70-3.80 (2H, m), 4.42 (2H, s), 4.69 (2H, t), 4.95 (1H, t), 7.37-7.42 (1H, m), 7.51 (1H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 7.59 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 8.48 (1H, s), 8.99 (1H, s), 9.04 (1H, s), 14.68 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 393

## 实施例 4-1

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.26 (3H, s), 3.74 (2H, m), 4.42 (2H, s), 4.61 (2H, m), 5.09 (1H, br), 7.78 (1H, m), 7.84 (2H, m), 8.04-8.07 (2H, m), 8.18 (1H, m), 8.86 (1H, s), 15.19 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 435

## 实施例 4-2

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.73 (2H, m), 4.23 (2H, s), 4.59 (2H, m), 4.99 (1H, br), 7.20 (1H, m), 7.31-7.34 (2H, m), 7.44 (1H, m), 7.85 (1H, m), 8.01 (1H, s), 8.26 (1H, m), 8.85 (1H, s), 15.27 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 407

## 实施例 4-3

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 1.15 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.57 (2H, q,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.73 (2H, m), 4.13 (2H, s), 4.59 (2H, m), 4.99 (1H, m), 7.05 (2H, m), 7.13 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.81 (1H, m), 7.98 (1H, m), 8.21 (1H, s), 8.84 (1H, s), 15.28 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 351

## 实施例 4-4

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 1.07 (3H, t, J= 7.53 Hz), 2.58 (2H, q, J= 7.53 Hz), 3.76 (2H, m), 4.22 (2H, s), 4.61 (2H, m), 5.02 (1H, m), 7.19-7.23 (4H, m), 7.76 (1H, m), 8.01 (1H, m), 8.09 (1H, s), 8.86 (1H, s), 15.26 (1H, s)

5 MS (ESI) : M+ 351

实施例 4-5

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 2.28(3H, s), 3.75(2H, m), 4.24(2H, s), 4.61(2H, m), 5.04(1H, br), 7.13(1H, d, J=8.1Hz), 7.28-7.36(2H, m), 7.81(1H, d, J=6.7Hz), 8.03(1H, d, J=8.9Hz), 8.13(1H, s), 8.86(1H, s),  
10 15.24(1H, brs)

MS (ESI) : M+ 372

实施例 4-6

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 3.75 (2H, m), 4.29 (2H, s), 4.62 (2H, m), 5.07 (1H, m), 7.19 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.52 (1H, m), 7.84 (1H, m),  
15 m), 8.05 (1H, m), 8.19 (1H, s), 8.87 (1H, s), 15.20 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 375

实施例 4-7

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 400MHz) (δ) ppm: 3.75(2H, m), 4.29(2H, s), 4.61(2H, t, J=5.0Hz), 5.01(2H, t, J=5.4Hz), 7.45(1H, d), 7.51(1H, d, J=11.2Hz),  
20 7.74(1H, d), 7.84(1H, dd), 8.01(1H, d), 8.15(1H, s), 8.86(1H, s), 15.21(1H, brs)

MS (ESI) : M+ 436

实施例 4-8

实施例 4-9

25 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 3.76 (2H, m), 4.34 (2H, s), 4.59 (2H, m), 5.01 (1H, m), 7.37 (2H, m), 7.62 (1H, m), 8.07 (2H, m), 8.88 (1H, s), 14.99 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 409

实施例 4-10

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.20(3H, s), 3.74(2H, m), 4.31(2H, s), 4.61(2H, t), 5.00(1H, t), 7.55-7.66(2H, m), 7.78(1H, d), 7.84-7.89(2H, m), 8.03(1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 8.30(1H, s), 8.86(1H, s), 15.27(1H, brs)

MS (ESI) :  $M^+$  402

5 实施例 4-1 1

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.75 (2H, m), 4.18 (2H, s), 4.61 (2H, m), 5.02 (1H, m), 6.69 (1H, m), 6.77 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.80 (1H, m), 8.02 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.86 (1H, s), 9.66 (1H, s), 15.24 (1H, s)

10 MS (ESI) :  $M^+$  373

实施例 4-1 2

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.75 (2H, m), 4.29 (2H, s), 4.58 (2H, m), 5.00 (1H, s), 7.31 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.71 (1H, m), 7.82 (1H, m), 8.86 (1H, s)

15 MS (ESI) :  $M^+$  409

实施例 4-1 3

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 1.34 (3H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.73 (2H, m), 4.00 (2H, q,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.09 (2H, s), 4.59 (2H, m), 5.00 (1H, m), 6.89 (1H, m), 6.95 (1H, m), 7.19 (1H, m), 7.27 (1H, m), 7.83 (1H, m), 7.97 (1H, m), 8.24 (1H, s), 8.84 (1H, s), 15.33 (1H, s)

MS (ESI) :  $M^+$  367

实施例 4-1 4

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 3.73 (2H, m), 4.06 (2H, s), 4.60 (2H, m), 5.05 (1H, m), 6.74 (1H, m), 6.85 (1H, m), 7.05 (1H, m), 7.14 (1H, m), 7.82 (1H, m), 7.99 (1H, m), 8.19 (1H, s), 8.84 (1H, s), 9.55 (1H, s), 15.34 (1H, s)

MS (ESI) :  $M^+$  339

实施例 4-1 5

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 2.49 (3H, s), 3.77 (2H, m), 4.27 (2H,

s), 4.60 (2H, m), 5.01 (1H, s), 7.17 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.81 (1H, s), 15.22 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 406

#### 实施例 4-16

5  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 1.35 (3H, d), 1.40 (3H, d), 1.54 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.72 (2H, m), 4.20 (2H, s), 4.86-4.92 (1H, m), 5.12 (1H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 5.80-5.90 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.39-7.52 (3H, m), 7.74 (1H, s), 8.84 (1H, s), 15.13 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 448

#### 10 实施例 4-17

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.89 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.35-1.37 (6H, d), 1.88-2.06 (2H, m), 3.73-3.79 (2H, m), 4.20 (2H, s), 4.80-5.00 (1H, m), 5.16 (1H, t), 5.81-5.84 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.40-7.53 (3H, m), 7.75 (1H, s), 8.83 (1H, s), 15.09 (1H, s)

15 MS (ESI) : M+ 462

#### 实施例 4-18

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.80-1.40 (6H, m), 1.40-1.60 (2H, m), 1.70-1.80 (1H, m), 1.80-2.10 (2H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.26 (2H, s), 4.80-5.00 (1H, m), 5.19 (1H, t), 7.22-7.25 (1H, m),  
20 7.42-7.49 (2H, m), 7.85 (1H, d), 8.22 (1H, s), 8.26 (1H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 8.95 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 458

#### 实施例 4-19

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.70 (3H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.14 (3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.21-1.24 (6H, m), 2.20-2.40 (1H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.09 (2H, s), 4.80-4.90 (1H, m), 5.00-5.20 (2H, m), 7.12-7.22 (2H, m), 7.43-7.47 (2H, m), 8.19 (1H, s), 8.87 (1H, s), 15.51 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 476

## 実施例 4 - 2 0

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.97 (9H, s), 1.18 (3H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 1.26 (3H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.04-4.09 (4H, m), 5.09-5.13 (3H, m), 7.12-7.21 (2H, m), 7.43-7.51 (2H, m), 8.19 (1H, s), 8.78 (1H, s), 15.46 (1H, s)

5 MS (ESI) :  $M^+$  490

## 実施例 4 - 2 1

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.89 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 1.44 (3H, t), 1.92-2.06 (2H, m), 3.78 (2H, m), 4.19 (2H, s), 4.25 (2H, q), 5.17 (1H, t,  $5.6\text{Hz}$ ), 5.78-5.83 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.39-7.51 (3H, m), 7.76 (1H, s), 8.85 (1H, s), 15.11 (1H, s)

10

MS (ESI) :  $M^+$  448

## 実施例 4 - 2 2

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.80-1.30 (6H, m), 1.50-1.80 (5H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 4.26 (2H, s), 5.10-5.20 (2H, m), 7.22 (1H, m), 7.30-7.50 (2H, m), 7.85 (1H, d), 8.23 (1H, d), 8.23 (1H, s), 8.84 (1H, s), 15.20 (1H, s)

15

MS (ESI) :  $M^+$  472

## 実施例 4 - 2 3

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.85 (3H, d), 0.91 (3H, d), 1.24-1.27 (6H, m), 1.35-1.43 (1H, m), 1.70-1.80 (1H, m), 1.91-1.95 (1H, m), 3.75-3.80 (2H, m), 4.08 (2H, s), 5.00-5.10 (1H, m), 5.16-5.19 (2H, m), 7.14-7.21 (2H, m), 7.43-7.44 (2H, m), 8.18 (1H, s), 8.79 (1H, s)

20

MS (ESI) :  $M^+$  490

## 実施例 4 - 2 4

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.72 (3H, d), 1.09 (3H, d), 1.37-1.40 (6H, m), 2.35-2.38 (1H, m), 3.77-3.79 (1H, m), 3.91-3.94 (1H, m), 4.20 (2H, s), 4.92-4.96 (1H, m), 5.23 (1H, t), 5.74-5.76 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.40-7.53 (3H, m), 7.75 (1H, s), 8.88 (1H, s), 15.08 (1H, s)

25

MS (ESI) :  $M^+$  476

## 实施例 4-25

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.84 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 0.87 (3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.37 (3H, d,  $J=11.2\text{Hz}$ ), 1.42 (3H, d,  $J=10.8\text{Hz}$ ), 1.83-1.87 (2H, m), 3.79-3.80 (2H, m), 4.20 (2H, s), 4.90-4.96 (1H, m), 5.20 (1H, t),  
5 6.08-6.10 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.39-7.55 (3H, m), 7.75 (1H, s), 8.78 (1H, s), 15.08 (1H, s)

MS (ESI) :  $M^+$  490

## 实施例 4-26

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.91 (9H, s), 1.35 (3H, d), 1.44 (3H, d), 4.02-4.03 (2H, m), 4.20 (2H, s), 4.92-4.95 (1H, m), 5.15 (1H, t),  
10 6.43 (1H, t), 7.19-7.21 (1H, m), 7.39-7.48 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.79 (1H, s), 8.80 (1H, s), 15.05 (1H, s)

MS (ESI) :  $M^+$  490

## 实施例 4-27

15  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.76 (3H, t), 0.97-1.03 (2H, m), 1.12 (3H, d), 2.10-2.20 (1H, m), 3.75-3.80 (1H, m), 3.98-4.02 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.11 (2H, s), 4.92-4.95 (1H, m), 5.19 (1H, t), 7.16-7.25 (2H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 8.02 (1H, s), 8.87 (1H, s), 15.40 (1H, s)

MS (ESI) :  $M^+$  462

## 20 实施例 4-28

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.74 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 0.99-1.03 (2H, m), 1.11 (3H, d), 1.37 (3H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 2.10-2.20 (1H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.96-4.00 (1H, m), 4.11 (2H, s), 4.26 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.92-5.00 (1H, m), 5.18 (1H, t), 7.14-7.18 (1H, m), 7.24-7.25 (1H, m), 7.40  
25 (1H, s), 7.44-7.46 (1H, m), 8.12 (1H, s), 8.86 (1H, s), 15.46 (1H, s)

MS (ESI) :  $M^+$  476

## 实施例 4-29

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.89 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.98-2.01 (2H, m), 2.70 (3H, s), 3.80-3.90 (2H, m), 4.21 (2H, s), 5.10-5.21 (2H, m),



7.15-7.22 (2H, m), 7.49-7.51 (1H, m), 7.65 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.84 (1H, s), 15.25 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 450

実施例 4 - 3 0

5  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.70 (3H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 1.15 (3H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 1.37 (3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.30-2.40 (1H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.11 (2H, s), 4.20-4.30 (2H, m), 4.80-4.90 (1H, m), 5.18 (1H, t), 7.14-7.20 (1H, m), 7.24-7.26 (1H, m), 7.43-7.49 (2H, m), 8.13 (1H, s), 8.87 (1H, s), 15.49 (1H, s)

10 MS (ESI) : M+ 462

実施例 4 - 3 1

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.97 (9H, s), 1.37 (3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.02-4.11 (4H, m), 4.25-4.31 (2H, m), 5.10-5.20 (2H, m), 7.14-7.26 (2H, m), 7.44-7.49 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.78 (1H, s), 15.43 (1H, s)

15 MS (ESI) : M+ 476

実施例 4 - 3 2

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.72 (3H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 1.16 (3H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 2.30-2.50 (1H, m), 3.70-3.90 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.12 (2H, s), 4.80-4.90 (1H, m), 5.19 (1H, t), 7.19-7.25 (2H, m), 7.46-7.51 (2H, m), 8.04 (1H, s), 8.88 (1H, s), 15.44 (1H, s)

20 MS (ESI) : M+ 448

実施例 4 - 3 3

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.99 (9H, s), 3.99-4.11 (7H, m), 5.11-5.20 (2H, m), 7.19-7.25 (2H, m), 7.49-7.52 (2H, m), 8.03 (1H, s), 8.78 (1H, s), 15.39 (1H, s)

25 MS (ESI) : M+ 462

実施例 4 - 3 4

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  300MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.93 (9H, s), 3.90-4.03 (5H, m), 4.22 (2H, s), 5.10 (1H, t), 6.20 (1H, t), 7.20-7.30 (1H, m), 7.40-7.57 (2H,

m), 7.60 (1H, s), 7.79 (1H, s), 8.78 (1H, s), 15.05 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 462

#### 実施例 4-35

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 400MHz) (δ) ppm: 0.86 (3H, t, J=7.2Hz), 1.19-1.29 (8H, m), 1.90-1.93 (2H, m), 3.72-3.80 (2H, m), 4.08 (2H, s), 5.02-5.04 (1H, m), 5.10-5.20 (2H, m), 7.11-7.22 (2H, m), 7.43-7.46 (2H, m), 8.18 (1H, s), 8.78 (1H, s), 15.51 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 476

#### 実施例 4-36

10 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 400MHz) (δ) ppm: 0.88 (3H, t, J=7.2Hz), 1.20-1.35 (2H, m), 1.36 (3H, t, J=6.8Hz), 1.80-2.00 (2H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 4.11 (2H, s), 4.25 (2H, q, J=7.2Hz), 5.17 (1H, t, J=5.6Hz), 7.14-7.18 (1H, m), 7.24-7.26 (1H, m), 7.41 (1H, s), 7.41-7.45 (1H, m), 8.13 (1H, s), 8.78 (1H, s), 15.48 (1H, s)

15 MS (ESI) : M+ 462

#### 実施例 4-37

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 400MHz) (δ) ppm: 0.93 (9H, s), 1.49 (3H, t), 4.00 (2H, t, J=6.4Hz), 4.20 (2H, s), 4.22-4.33 (2H, m), 5.12 (1H, t), 6.36 (1H, t, J=6.8Hz), 7.21 (1H, m), 7.39-7.48 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.79 (1H, s), 8.79 (1H, s), 15.04 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 476

#### 実施例 4-38

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 400MHz) (δ) ppm: 0.89 (3H, t, J=8.0Hz), 1.23-1.40 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.11 (2H, s), 5.10-5.21 (2H, m), 7.16-7.24 (2H, m), 7.44-7.49 (2H, m), 8.03 (1H, s), 8.80 (1H, s), 15.44 (1H, br)

MS (ESI) : M+ 448

#### 実施例 4-39

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 0.74 (3H, t, J=7.1Hz), 0.84-1.24 (11H,

m), 2.10-2.30 (1H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.09 (2H, s), 4.80-5.17 (3H, m), 7.15-7.22 (2H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 8.19 (1H, s), 8.87 (1H, s), 15.51 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 490

5 实施例 4-40

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 400MHz) (δ) ppm: 0.80-0.89 (1H, m), 1.04-1.30 (11H, m), 1.50-1.60 (2H, m), 1.70-1.80 (1H, m), 1.93-2.01 (2H, m), 3.73-3.76 (1H, m), 3.96-4.00 (1H, m), 4.07 (2H, s), 4.80-4.89 (1H, m), 5.00-5.17 (2H, m), 7.12-7.21 (2H, m), 7.40-7.42 (2H, m), 8.17 (1H, s), 8.87 (1H, s)

10 MS (ESI) : M+ 516

实施例 4-41

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 0.80-1.30 (6H, m), 1.46 (3H, t, J=6.9Hz), 1.50-1.70 (2H, m), 1.70-1.80 (1H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 3.70-3.81 (1H, m), 3.92-4.00 (1H, m), 4.20 (3H, s), 4.23 (2H, q, J=6.6Hz), 5.20 (1H, t, J=4.8Hz), 5.70-5.81 (1H, m), 7.19-7.24 (1H, m), 7.38-7.51 (3H, m), 7.77 (1H, s), 8.91 (1H, s), 15.11 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 502

实施例 4-42

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 0.84-1.30 (6H, m), 1.50-1.70 (2H, m), 1.70-1.90 (1H, m), 1.94-2.10 (2H, m), 3.70-3.79 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.10 (2H, s), 4.80-5.00 (1H, m), 5.19 (1H, m), 7.19-7.30 (2H, m), 7.43-7.48 (2H, m), 8.02 (1H, s), 8.87 (1H, s), 15.45 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 488

25 实施例 4-43

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 0.80-1.00 (1H, m), 1.14-1.28 (5H, m), 1.37 (3H, t, J=6.9Hz), 1.50-1.70 (2H, m), 1.70-1.80 (1H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.11 (2H, s), 4.25 (2H, q), 4.80-5.00 (1H, m), 5.18 (1H, m), 7.17-7.26 (2H, m), 7.41-7.47 (2H,

m), 8.13 (1H, s), 8.89 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 502

#### 实施例 4-44

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 0.80-1.00 (1H, m), 1.00-1.40 (5H, m),  
5 1.50-1.70 (2H, m), 1.70-1.80 (1H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 3.70-3.80 (1H, m),  
3.90-4.00 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.21 (2H, s), 5.20 (1H, m), 5.60-  
5.70 (1H, m), 7.19-7.25 (1H, m), 7.39-7.54 (3H, m), 7.77 (1H, s), 8.92  
(1H, s)

MS (ESI) : M+ 488

#### 10 实施例 4-45

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 400MHz) (δ) ppm: 0.74 (3H, d, J=4.0Hz), 1.08 (3H, d,  
J=8.0Hz), 1.45 (3H, t, J=8.0Hz), 2.36-2.40 (2H, m), 3.70-3.80 (1H, m),  
3.89-3.93 (1H, m), 4.19 (2H, s), 4.26 (2H, q, J=8.0Hz), 5.20 (1H, t,  
J=8.0Hz), 5.69-5.73 (1H, m), 7.17-7.20 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.48-7.51  
15 (2H, m), 7.76 (1H, s), 8.89 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 462

#### 实施例 4-46

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 400MHz) (δ) ppm: 0.73 (3H, d, J=6.8Hz), 1.08 (3H, d,  
J=6.8Hz), 2.20-2.40 (2H, m), 3.81-3.91 (1H, m), 3.91-3.99 (1H, m), 3.99  
20 (3H, s), 4.22 (2H, s), 5.20 (1H, m), 5.55-5.58 (1H, m), 7.10-7.22 (1H, m),  
7.41-7.55 (3H, m), 7.77 (1H, s), 8.91 (1H, s), 15.09 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 448

#### 实施例 4-47

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 0.85 (3H, d, J=7.3Hz), 1.10-1.34 (2H,  
25 m), 1.33 (6H, d, J=6.0Hz), 1.70-2.00 (2H, m), 3.75 (2H, m), 4.17 (2H, s),  
4.80-4.90 (1H, m), 5.14 (1H, m), 5.80-6.00 (1H, m), 7.10-7.20 (1H, m),  
7.30-7.50 (3H, m), 7.72 (1H, s), 8.80 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 476

#### 实施例 4-48

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 400MHz) (δ) ppm: 0.89 (3H, t), 1.20-1.40 (2H, m), 1.44 (3H, t), 1.80-2.00 (2H, m), 3.78 (2H, m), 4.20 (2H, s), 4.23 (2H, q, J=6.8Hz), 5.16 (1H, t, J=5.6Hz), 5.90-5.92 (1H, m), 7.15-7.21 (1H, m), 7.39-7.52 (3H, m), 7.76 (1H, s), 8.84 (1H, s), 15.10 (1H, s)

5 MS (ESI) : M+ 462

#### 实施例 4-49

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 400MHz) (δ) ppm: 0.89 (3H, t), 1.23-1.35 (2H, m), 1.87-1.96 (2H, m), 3.72-3.79 (2H, m), 3.98 (3H, s), 4.21 (2H, s), 5.15 (1H, t, J=5.2Hz), 5.85-5.88 (1H, m), 7.15-7.21 (1H, m), 7.39-7.48 (2H, m),

10 7.54 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.85 (1H, s), 15.10 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 448

#### 实施例 4-50

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 400MHz) (δ) ppm: 0.80-1.00 (1H, m), 1.11-1.20 (4H, m), 1.20-1.30 (1H, m), 1.35 (3H, d), 1.40 (3H, d), 1.55-1.70 (2H, m), 1.72-1.80 (1H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 3.77-3.79 (1H, m), 3.95-3.98 (1H, m), 4.20 (2H, s), 4.91-4.94 (1H, m), 5.24 (1H, t), 5.81-5.83 (1H, m), 7.15-7.21 (1H, m), 7.39-7.50 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.74 (1H, s), 8.89 (1H, s), 15.09 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 516

20 实施例 4-51

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 0.91 (9H, s), 1.48 (3H, t, J=6.9Hz), 3.90-4.00 (2H, m), 4.13 (2H, s), 4.22 (2H, q, J=7.0Hz), 4.90-5.00 (1H, m), 6.10-6.20 (1H, m), 7.17-7.22 (1H, m), 7.34-7.36 (2H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.77 (1H, s), 8.75 (1H, s)

25 MS (ESI) : M+ 476

#### 实施例 4-52

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 400MHz) (δ) ppm: 0.93 (9H, s), 3.90-4.02 (2H, m), 4.15 (2H, s), 4.80-4.81 (1H, m), 5.05 (1H, m), 7.19-7.21 (1H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.43-7.45 (1H, m), 7.57 (1H, d), 8.01-8.03 (1H, d, J=8.8Hz),

8.12 (1H, s), 8.76 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 432

#### 実施例 4-5 3

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 400MHz) (δ) ppm: 0.81 (3H, d), 1.20 (3H, d), 2.28-2.41  
5 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.00-4.05 (2H, m), 4.08 (2H, s), 4.51-4.60 (1H, m), 7.02-7.08 (2H, m), 7.19 (1H, s), 7.28-7.30 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.60 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 448

#### 実施例 4-5 4

10 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 300MHz) (δ) ppm: 0.95 (9H, s), 3.96 (3H, s), 3.96-4.03 (4H, m), 4.83 (1H, m), 5.17 (1H, m), 7.13-7.23 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.42-7.47 (1H, m), 7.80 (1H, s), 8.73 (1H, s)

MS (ESI) : M+ 462

#### 配列表のフリーテキスト

- 15 配列番号 1 : HIV インテグラーゼの活性決定用 Donor + 鎖  
配列番号 2 : HIV インテグラーゼの活性決定用 Donor - 鎖  
配列番号 3 : HIV インテグラーゼの活性決定用 Target + 鎖  
配列番号 4 : HIV インテグラーゼの活性決定用 Target - 鎖

#### 産業上の利用可能性

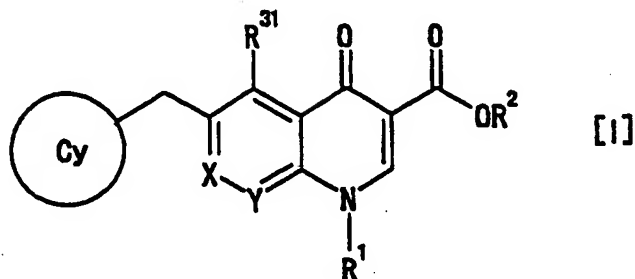
- 20 上記結果から明らかな様に、本発明の化合物は HIV インテグラーゼに対し高い阻害活性を示す。

よって、これら化合物は、HIV インテグラーゼ阻害活性を有する抗 HIV 剤として、エイズの予防若しくは治療に有効な薬剤となり得る。また、プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤等の他の抗 HIV 剤との併用により、更に有効な抗 HIV  
25 剤となり得る。また、インテグラーゼに特異的な高い阻害活性を有することは、人体に対し安全な副作用の少ない薬剤となり得る。

本出願は、日本で出願された特願 2002-336843、特願 2003-65807 および特願 2003-139616 を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

## 請求の範囲

1. 下記一般式 [I] で表される 4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなる抗HIV剤。



5 [式中、

環 Cy は、

下記グループAから選ばれる 1 乃至 5 個の置換基により置換されても良い C<sub>3-10</sub> 炭素環基、又は、

下記グループAから選ばれる 1 乃至 5 個の置換基により置換されても良い複素環基

10 であり、

(ここで、当該複素環基は、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも一つのヘテロ原子を包含する飽和若しくは不飽和環である。)

グループAは、

15 シアノ基、フェニル基、ニトロ基、ハロゲン原子、C<sub>1-4</sub> アルキル基、

ハロ C<sub>1-4</sub> アルキル基、ハロ C<sub>1-4</sub> アルキルオキシ基、

-OR<sup>a1</sup>、-SR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>、

-CONR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>、

-COR<sup>a3</sup>、-NR<sup>a1</sup>COR<sup>a3</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a3</sup>、-NR<sup>a1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a3</sup>、

20 -COOR<sup>a1</sup>、及び、-NR<sup>a2</sup>COOR<sup>a3</sup>

からなる群であり、

(ここで、R<sup>a1</sup> 及び R<sup>a2</sup> は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、C<sub>1-4</sub> アルキル基、又は、ベンジル基を示し、R<sup>a3</sup> は、C<sub>1-4</sub> アルキル基を示す。)

R<sup>1</sup> は、

25 下記グループBから選ばれる置換基、又は、

ハロゲン原子及び下記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い $C_{1-10}$ アルキル基であり、

グループBは、

上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い $C_{3-10}$ 炭素環基、

上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基（上記定義の通り。）

$-OR^{a4}$ 、 $-SR^{a4}$ 、 $-NR^{a4}R^{a5}$ 、

$-CONR^{a4}R^{a5}$ 、 $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$ 、

10  $-COR^{a6}$ 、 $-NR^{a4}COR^{a6}$ 、 $-SO_2R^{a6}$ 、 $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$ 、

$-COOR^{a4}$ 、及び、 $-NR^{a5}COOR^{a6}$ からなる群であり、

{ここで、 $R^{a4}$ 及び $R^{a5}$ は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い $C_{3-10}$ 炭素環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基（上記定義の通り。）を示し、 $R^{a6}$ は、 $C_{1-4}$ アルキル基、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い $C_{3-10}$ 炭素環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基（上記定義の通り。）を示す。}

$R^2$ は、水素原子又は $C_{1-4}$ アルキル基であり、

20  $R^{31}$ は、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、

ハロゲン原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基、 $C_{1-4}$ アルキルスルファニル基、

ハロ $C_{1-4}$ アルキル基、又は、ハロ $C_{1-4}$ アルキルオキシ基であり、

Xは、 $C-R^{32}$ 又は窒素原子であり、

Yは、 $C-R^{33}$ 又は窒素原子であり、

25 ここで、 $R^{32}$ 及び $R^{33}$ は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、

上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い $C_{3-10}$ 炭素環基、

上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基



(上記定義の通り。)、

ハロゲン原子及び上記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い $C_{1-10}$ アルキル基、

$-OR^{a7}$ 、 $-SR^{a7}$ 、 $-NR^{a7}R^{a8}$ 、

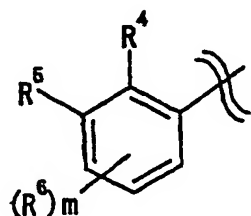
5  $-NR^{a7}COR^{a9}$ 、 $-COOR^{a10}$ 、又は、

$-N=CH-NR^{a10}R^{a11}$

(ここで、 $R^{a7}$  及び  $R^{a8}$  は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、グループB、又は、ハロゲン原子及び上記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い $C_{1-10}$ アルキル基であり、 $R^{a9}$  は $C_{1-4}$ アルキル基であり、 $R^{a10}$  及び  $R^{a11}$  は、それぞれ同一又は異なって、水素原子又は $C_{1-4}$ アルキル基である。)である。]

10 2. Xが $C-R^{32}$ であり、Yが $C-R^{33}$ である請求項1記載の抗HIV剤。

3. 環Cyが、



15 [ここで、 $R^4$  及び  $R^6$  は、それぞれ同一又は異なって、下記グループAから選ばれる置換基であり、

ここで、グループAは、

シアノ基、フェニル基、ニトロ基、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、

ハロ $C_{1-4}$ アルキル基、ハロ $C_{1-4}$ アルキルオキシ基、

20  $-OR^{a1}$ 、 $-SR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、

$-CONR^{a1}R^{a2}$ 、 $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ 、

$-COR^{a3}$ 、 $-NR^{a1}COR^{a3}$ 、 $-SO_2R^{a3}$ 、 $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$ 、

$-COOR^{a1}$ 、及び、 $-NR^{a2}COOR^{a3}$

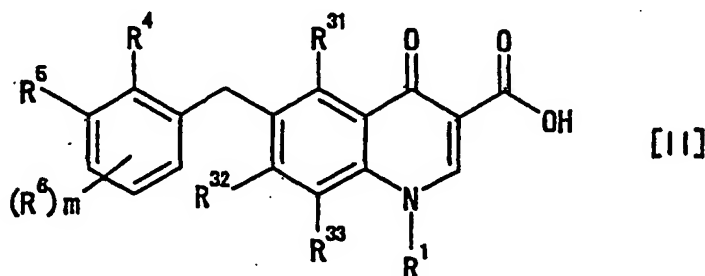
からなる群であり、

25 (ここで、 $R^{a1}$  及び  $R^{a2}$  は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、又は、ベンジル基を示し、 $R^{a3}$  は、 $C_{1-4}$ アルキル基を示す。)

$R^5$  は、水素原子及びグループAから選ばれる置換基であり、ここで、 $R^4$  と  $R^5$  は、それらが置換するベンゼン環と一緒にあって縮合環を形成してもよく、 $m$  は0又は1乃至3の整数であり、 $m$  が2又は3のとき、お互いの  $R^6$  は、それぞれ同一又は異なっているもよい。] である請求項1記載の抗HIV剤。

5 4.  $R^2$  が水素原子である請求項1記載の抗HIV剤。

5. 下記一般式 [II] で表される4-オキノキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。



[式中、

10  $R^4$  及び  $R^6$  は、それぞれ同一又は異なって、下記グループAから選ばれる置換基であり、

ここでグループAは、

シアノ基、フェニル基、ニトロ基、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$  アルキル基、

ハロ  $C_{1-4}$  アルキル基、ハロ  $C_{1-4}$  アルキルオキシ基、

15  $-OR^{a1}$ 、 $-SR^{a1}$ 、

$-NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-CONR^{a1}R^{a2}$ 、 $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ 、

$-COR^{a3}$ 、 $-NR^{a1}COR^{a3}$ 、 $-SO_2R^{a3}$ 、 $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$ 、

$-COOR^{a1}$ 、及び、 $-NR^{a2}COOR^{a3}$

からなる群であり、

20 (ここで、 $R^{a1}$  及び  $R^{a2}$  は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、 $C_{1-4}$  アルキル基、又は、ベンジル基を示し、 $R^{a3}$  は、 $C_{1-4}$  アルキル基を示す。)

$R^5$  は、水素原子及び上記グループAから選ばれる置換基であり、ここで、 $R^4$  と  $R^5$  は、それらが置換するベンゼン環と一緒にあって縮合環を形成してもよく、

$m$  は0又は1乃至3の整数であり、 $m$  が2又は3のとき、お互いの  $R^6$  は、それ

25 ぞれ同一又は異なっているもよく、

$R^1$ は、

下記グループBから選ばれる置換基、又は、

ハロゲン原子及び下記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い $C_{1-10}$ アルキル基であり、

5 グループBは、

上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い $C_{3-10}$ 炭素環基、

上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基、

(ここで、当該複素環基は、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子  
10 から選ばれる少なくとも一つのヘテロ原子を包含する飽和若しくは不飽和環である。)

$-OR^{a4}$ 、 $-SR^{a4}$ 、

$-NR^{a4}R^{a5}$ 、 $-CONR^{a4}R^{a5}$ 、 $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$ 、

$-COR^{a6}$ 、 $-NR^{a4}COR^{a6}$ 、 $-SO_2R^{a6}$ 、 $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$ 、

15  $-COOR^{a4}$ 、及び、 $-NR^{a5}COOR^{a6}$ からなる群であり、

{ここで、 $R^{a4}$ 及び $R^{a5}$ は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い $C_{3-10}$ 炭素環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基(上記定義の通り。)を示し、 $R^{a6}$ は、 $C_{1-4}$ アルキル基、上  
20 記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い $C_{3-10}$ 炭素環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基(上記定義の通り。)を示す。}

$R^{31}$ は、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、

ハロゲン原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基、 $C_{1-4}$ アルキルスルファニル基、

25 ハロ $C_{1-4}$ アルキル基、又は、ハロ $C_{1-4}$ アルキルオキシ基であり、

$R^{32}$ 及び $R^{33}$ は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、

上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い $C_{3-10}$ 炭素環基、

上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基  
(上記定義の通り。)、

ハロゲン原子及び上記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い $C_{1-10}$ アルキル基、

- 5  $-OR^{a7}$ 、 $-SR^{a7}$ 、 $-NR^{a7}R^{a8}$ 、  
 $-NR^{a7}COR^{a9}$ 、 $-COOR^{a10}$ 、又は、  
 $-N=CH-NR^{a10}R^{a11}$

- (ここで、 $R^{a7}$  及び  $R^{a8}$  は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、グループB、又は、ハロゲン原子及び上記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置  
 10 換されても良い $C_{1-10}$ アルキル基であり、 $R^{a9}$ は $C_{1-4}$ アルキル基であり、 $R^{a10}$ 及び $R^{a11}$ は、それぞれ同一又は異なって、水素原子又は $C_{1-4}$ アルキル基である。)である。]

6.  $R^{31}$ が、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、又は、 $C_{1-4}$ アルコキシ基である請求項5記載の4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

- 15 7.  $R^{31}$ が、水素原子である請求項6記載の4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

8.  $R^{32}$ 及び $R^{33}$ が、それぞれ同一又は異なって、  
 水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、

下記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基、

- 20 (ここで、当該複素環基は、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも一つのヘテロ原子を包含する飽和若しくは不飽和環である。)

ここでグループAは、

シアノ基、フェニル基、ニトロ基、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、

- 25 ハロ $C_{1-4}$ アルキル基、ハロ $C_{1-4}$ アルキルオキシ基、  
 $-OR^{a1}$ 、 $-SR^{a1}$ 、  
 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-CONR^{a1}R^{a2}$ 、 $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ 、  
 $-COR^{a3}$ 、 $-NR^{a1}COR^{a3}$ 、 $-SO_2R^{a3}$ 、 $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$ 、  
 $-COOR^{a1}$ 、及び、 $-NR^{a2}COOR^{a3}$

からなる群であり、

(ここで、 $R^{a1}$  及び  $R^{a2}$  は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、 $C_{1-4}$  アルキル基、又は、ベンジル基を示し、 $R^{a3}$  は、 $C_{1-4}$  アルキル基を示す。)

ハロゲン原子及び下記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換され

5 ても良い  $C_{1-10}$  アルキル基、

ここでグループBは、

上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い  $C_{3-10}$  炭素環基、

上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基

10 (上記定義の通り。)、

$-OR^{a4}$ 、 $-SR^{a4}$ 、

$-NR^{a4}R^{a5}$ 、 $-CONR^{a4}R^{a5}$ 、 $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$ 、

$-COR^{a6}$ 、 $-NR^{a4}COR^{a6}$ 、 $-SO_2R^{a6}$ 、 $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$ 、

$-COOR^{a4}$ 、及び、 $-NR^{a5}COOR^{a6}$  からなる群であり、

15 {ここで、 $R^{a4}$  及び  $R^{a5}$  は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、 $C_{1-4}$  アルキル基、

上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い

$C_{3-10}$  炭素環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換

されても良い複素環基(上記定義の通り。)を示し、 $R^{a6}$  は、 $C_{1-4}$  アルキル基、上

記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い  $C_{3-10}$  炭素

20 環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても

良い複素環基(上記定義の通り。)を示す。}

$-OR^{a7}$ 、 $-SR^{a7}$ 、 $-NR^{a7}R^{a8}$ 、 $-NR^{a7}COR^{a9}$ 、 $-COOR^{a10}$ 、又は、 $-N=CH-NR^{a10}R^{a11}$

(ここで、 $R^{a7}$  及び  $R^{a8}$  は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、グループB、

25 又は、ハロゲン原子及び上記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置

換されても良い  $C_{1-10}$  アルキル基であり、 $R^{a9}$  は  $C_{1-4}$  アルキル基であり、 $R^{a10}$  及び  $R^{a11}$

$R^{a11}$  は、それぞれ同一又は異なって、水素原子又は  $C_{1-4}$  アルキル基である。)である

請求項5記載の4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

9.  $R^{32}$  が、

水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、

ハロゲン原子及び下記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い $C_{1-10}$ アルキル基、

ここでグループBは、

- 5 上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い $C_{3-10}$ 炭素環基、

上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基（ここで、当該複素環基は、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも一つのヘテロ原子を包含する飽和若しくは不飽和環である。）

10  $-OR^{a4}$ 、 $-SR^{a4}$ 、

$-NR^{a4}R^{a5}$ 、 $-CONR^{a4}R^{a5}$ 、 $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$ 、

$-COR^{a6}$ 、 $-NR^{a4}COR^{a6}$ 、 $-SO_2R^{a6}$ 、 $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$ 、

$-COOR^{a4}$ 、及び、 $-NR^{a5}COOR^{a6}$ からなる群であり、

- 15 {ここで、 $R^{a4}$ 及び $R^{a5}$ は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い $C_{3-10}$ 炭素環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基（上記定義の通り。）を示し、 $R^{a6}$ は、 $C_{1-4}$ アルキル基、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い $C_{3-10}$ 炭素環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基（上記定義の通り。）を示す。}

$-OR^{a7}$ 、 $-SR^{a7}$ 、 $-NR^{a7}R^{a8}$ 、 $-NR^{a7}COR^{a9}$ 及び $-COOR^{a10}$ （ここで、 $R^{a7}$ 及び $R^{a8}$ は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、グループB、又は、ハロゲン原子及び上記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い $C_{1-10}$ アルキル基であり、 $R^{a9}$ は $C_{1-4}$ アルキル基であり、 $R^{a10}$ は水素原子又は $C_{1-4}$ アルキル基である。）である請求項5記載の4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

- 25 10.  $R^{32}$ が、水素原子、 $-OR^{a7}$ 又は $-NR^{a7}R^{a8}$ （ここで、 $R^{a7}$ 及び $R^{a8}$ は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、グループB、又は、ハロゲン原子及び上記グ

ループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い  $C_{1-10}$  アルキル基である。) である請求項9記載の4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

11.  $R^{33}$  が、

5 水素原子、

ハロゲン原子及び下記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い  $C_{1-10}$  アルキル基、

ここでグループBは、

上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い  $C_{3-10}$  炭

10 素環基、

上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基 (ここで、当該複素環基は、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも一つのヘテロ原子を包含する飽和若しくは不飽和環である。) 、

15  $-OR^{a4}$ 、 $-SR^{a4}$ 、

$-NR^{a4}R^{a5}$ 、 $-CONR^{a4}R^{a5}$ 、 $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$ 、

$-COR^{a6}$ 、 $-NR^{a4}COR^{a6}$ 、 $-SO_2R^{a6}$ 、 $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$ 、

$-COOR^{a4}$ 、及び、 $-NR^{a5}COOR^{a6}$  からなる群であり、

{ここで、 $R^{a4}$  及び  $R^{a5}$  は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、 $C_{1-4}$  アルキル基、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い  $C_{3-10}$  炭素環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基 (上記定義の通り。) を示し、 $R^{a6}$  は、 $C_{1-4}$  アルキル基、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い  $C_{3-10}$  炭素環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても  
25 良い複素環基 (上記定義の通り。) を示す。}

$-OR^{a7}$ 、又は、 $-NR^{a7}R^{a8}$  (ここで、 $R^{a7}$  及び  $R^{a8}$  は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、グループB、又は、ハロゲン原子及び上記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い  $C_{1-10}$  アルキル基である。) である請求項8記載の4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

1 2.  $R^{33}$  が、水素原子、 $-OR^{a7}$  又は  $-NR^{a7}R^{a8}$  (ここで、 $R^{a7}$  及び  $R^{a8}$  は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、グループ B、又は、ハロゲン原子及び上記グループ B から選ばれる 1 乃至 3 個の置換基により置換されても良い  $C_{1-10}$  アルキル基である。) である請求項 11 記載の 4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

1 3.  $R^{a7}$  及び  $R^{a8}$  が、それぞれ同一又は異なって、ハロゲン原子及び下記グループ B から選ばれる 1 乃至 3 個の置換基により置換されても良い  $C_{1-10}$  アルキル基 [ここでグループ B は、

上記グループ A から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基により置換されても良い  $C_{3-10}$  炭素環基、

上記グループ A から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基により置換されても良い複素環基 (ここで、当該複素環基は、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも一つのヘテロ原子を包含する飽和若しくは不飽和環である。)、

15  $-OR^{a4}$ 、 $-SR^{a4}$ 、

$-NR^{a4}R^{a5}$ 、 $-CONR^{a4}R^{a5}$ 、 $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$ 、

$-COR^{a6}$ 、 $-NR^{a4}COR^{a6}$ 、 $-SO_2R^{a6}$ 、 $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$ 、

$-COOR^{a4}$ 、及び、 $-NR^{a5}COOR^{a6}$  からなる群であり、

{ここで、 $R^{a4}$  及び  $R^{a5}$  は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、 $C_{1-4}$  アルキル基、上記グループ A から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基により置換されても良い  $C_{3-10}$  炭素環基、又は、上記グループ A から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基により置換されても良い複素環基 (上記定義の通り。) を示し、 $R^{a6}$  は、 $C_{1-4}$  アルキル基、上記グループ A から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基により置換されても良い  $C_{3-10}$  炭素環基、又は、上記グループ A から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基により置換されても良い複素環基 (上記定義の通り。) を示す。} ] である請求項 8 乃至 12 記載の 4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

1 4.  $R^4$  及び  $R^5$  が、

それぞれ同一又は異なって、シアノ基、フェニル基、ニトロ基、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$  アルキル基、ハロ  $C_{1-4}$  アルキル基、ハロ  $C_{1-4}$  アルキルオキシ基、 $-OR^{a1}$ 、 $-S$



$R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-CONR^{a1}R^{a2}$ 、 $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-NR^{a1}COR^{a3}$ 、 $-SO_2R^{a3}$ 、 $-NR^{a2}COOR^{a3}$ 、及び、 $-COOR^{a1}$ （ここで、 $R^{a1}$  及び  $R^{a2}$  は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、 $C_{1-4}$  アルキル基、又は、ベンジル基を示し、 $R^{a3}$  は、 $C_{1-4}$  アルキル基を示す。）からなる群から選ばれる置換基である請求項 5 記載

5 の 4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

15.  $R^4$  が、

フェニル基、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$  アルキル基、ハロ  $C_{1-4}$  アルキルオキシ基、 $-OR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-CONR^{a1}R^{a2}$ 、 $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-NR^{a1}COR^{a3}$ 、 $-SO_2R^{a3}$ 、 $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$ 、又は、 $-COOR^{a1}$ （ここで、 $R^{a1}$  及び  $R^{a2}$  は、それぞれ

10 同一又は異なって、水素原子、 $C_{1-4}$  アルキル基、又は、ベンジル基を示し、 $R^{a3}$  は、 $C_{1-4}$  アルキル基を示す。）である請求項 14 記載の 4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

16.  $R^4$  が、ハロゲン原子である請求項 15 記載の 4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

15 17.  $R^5$  が、

水素原子、シアノ基、フェニル基、ニトロ基、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$  アルキル基、ハロ  $C_{1-4}$  アルキル基、 $-OR^{a1}$ 、 $-SR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-CONR^{a1}R^{a2}$ 、 $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ 、及び、 $-NR^{a1}COR^{a3}$ （ここで、 $R^{a1}$  及び  $R^{a2}$  は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、 $C_{1-4}$  アルキル基、又は、ベンジル基を示し、 $R^{a3}$  は、 $C_{1-4}$  アルキル基を示す。）からなる群から選ばれる置換基である請求項 5 記載の 4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

20

18.  $R^6$  が、ハロゲン原子である請求項 5 記載の 4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

19.  $m$  が 0 又は 1 である請求項 5 記載の 4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

25

20.  $R^1$  が、

下記グループ A から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基により置換されても良い  $C_{3-10}$  炭素環基、

ここでグループ A は、

シアノ基、フェニル基、ニトロ基、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、  
ハロ  $C_{1-4}$ アルキル基、ハロ  $C_{1-4}$ アルキルオキシ基、

$-OR^{a1}$ 、 $-SR^{a1}$ 、

$-NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-CONR^{a1}R^{a2}$ 、 $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ 、

5  $-COR^{a3}$ 、 $-NR^{a1}COR^{a3}$ 、 $-SO_2R^{a3}$ 、 $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$ 、

$-COOR^{a1}$ 、及び、 $-NR^{a2}COOR^{a3}$

からなる群であり、

(ここで、 $R^{a1}$  及び  $R^{a2}$  は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、 $C_{1-4}$  アルキル基、又は、ベンジル基を示し、 $R^{a3}$  は、 $C_{1-4}$  アルキル基を示す。)

10  $-NR^{a4}R^{a5}$ 、 $-NR^{a4}COR^{a6}$ 、 $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$ 、及び、 $-NR^{a5}COOR^{a6}$  {こ

こで、 $R^{a4}$  及び  $R^{a5}$  は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、 $C_{1-4}$  アルキル基、  
上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い  $C_{3-10}$  炭  
素環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されて  
も良い複素環基 (ここで、当該複素環基は、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子

15 及び硫黄原子から選ばれる少なくとも一つのヘテロ原子を包含する飽和若しくは不  
飽和環である。)を示し、 $R^{a6}$  は、 $C_{1-4}$  アルキル基、上記グループAから選ばれる  
1乃至5個の置換基により置換されても良い  $C_{3-10}$  炭素環基、又は、上記グループ  
Aから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基 (上記定義の  
通り。)を示す。} から選ばれる置換基であるか、又は

20 ハロゲン原子及びグループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても  
良い  $C_{1-10}$  アルキル基 [ここで、グループBが、  
上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い  $C_{3-10}$  炭  
素環基、

上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基

25 (上記定義の通り。)、

$-OR^{a4}$ 、 $-SR^{a4}$ 、 $-NR^{a4}R^{a5}$ 、 $-CONR^{a4}R^{a5}$ 、 $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$ 、 $-COR^{a6}$ 、

$-NR^{a4}COR^{a6}$ 、 $-SO_2R^{a6}$ 、 $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$ 、 $-COOR^{a4}$ 、及び、 $-NR^{a5}C$

$OOOR^{a6}$  (ここで、 $R^{a4}$ 、 $R^{a5}$  及び  $R^{a6}$  及びグループAは、上記定義の通り。) から  
なる群から選ばれる置換基である。]である請求項5記載の4-オキシキノリン化

合物又は製薬上許容されるその塩。

21.  $R^1$  が、ハロゲン原子及びグループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い  $C_{1-10}$  アルキル基 [ここで、グループBは、

上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い  $C_{3-10}$  炭素環基、

上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基、

(ここで、当該複素環基は、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも一つのヘテロ原子を包含する飽和若しくは不飽和環である。)

10  $-OR^{a4}$ 、 $-SR^{a4}$ 、

$-NR^{a4}R^{a5}$ 、 $-CONR^{a4}R^{a5}$ 、 $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$ 、

$-COR^{a6}$ 、 $-NR^{a4}COR^{a6}$ 、 $-SO_2R^{a6}$ 、 $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$ 、

$-COOR^{a4}$ 、及び、 $-NR^{a5}COOR^{a6}$ からなる群であり、

{ここで、 $R^{a4}$  及び  $R^{a5}$  は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、 $C_{1-4}$  アルキル基、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い  $C_{3-10}$  炭素環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基 (上記定義の通り。) を示し、 $R^{a6}$  は、 $C_{1-4}$  アルキル基、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い  $C_{3-10}$  炭素環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基 (上記定義の通り。) を示す。} ] である請求項20記載の4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

22. 6-(2, 3-ジクロロベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例1-1)、

6-(2, 3-ジクロロベンジル)-8-フルオロ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例1-2)、

6-(2, 3-ジクロロベンジル)-1-(2-メタンスルホニルアミノエチル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例1-3)、

6-(2, 3-ジクロロベンジル)-1-(2-イミダゾール-1-イルエチル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例1-4)、

- 6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 1-ジメチルカルバモイルメチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 1-5)、
- 6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 1-メチルカルバモイルメチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 1-6)、
- 5 1-カルバモイルメチル-6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 1-7)、
- 6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 1-8)、
- 6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 4-オキソ-1-スルファモイルメチル-1, 10 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 1-9)、
- 1 - (2-カルボキシエチル) - 4-オキソ-6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 1-10)、
- 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 6-ナフタレン-1-イルメチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 1-11)、
- 15 6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル (実施例 1-12)、
- 1 - (2-カルバモイルエチル) - 6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 1-13)、
- 20 6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 4-オキソ-1 - (2-オキソプロピル) - 1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 1-14)、
- 1-ベンジル-6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 1-15)、
- 6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 4-オキソ-1-フェネチル-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 1-16)、
- 25 6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 1 - (3-フェニルプロピル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 1-17)、
- 6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 1-イソブチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 1-18)、

- 6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 1 - (4-フェニルブチル) - 4-オキソ-  
1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 1-19)、  
1-ビフェニル-2-イルメチル-6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 4-オキ  
ソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 1-20)、
- 5 6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 1 - (4-ヒドロキシブチル) - 4-オキシ  
-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 1-21)、  
1-ベンゾ [b] チオフェン-2-イルメチル-6 - (2, 3-ジクロロベンジ  
ル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 1-2  
2)、
- 10 6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 1 - (3, 4-ジクロロベンジル) - 4-オ  
キソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 1-23)、  
6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 1 - (2-ジメチルアミノエチル) - 4-オ  
キソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 1-24)、  
6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 1 - (3-ヒドロキシプロピル) - 4-オキ  
15 ソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 1-25)、  
6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 1 - (2-メトキシエチル) - 4-オキソ-  
1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 1-26)、  
6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 1 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -  
4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 1-27)、
- 20 1-カルボキシメチル-6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 4-オキソ-1, 4  
-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 1-28)、  
6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 1 - [2 - (4-メチルチアゾール-5-イ  
ル) エチル] - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例  
1-29)、
- 25 6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 1 - (2-ヒドロキシプロピル) - 4-オキ  
ソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 1-30)、  
6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 1 - (2-メチルスルファニルエチル) - 4  
-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 1-32)、  
6 - (2-クロロ-6-フルオロベンジル) - 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 4

- ーオキソー１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－３３）、  
６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－（５－ヒドロキシペンチル）－４－オキ  
ソー１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－３４）、  
６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－（２－モルフォリン－４－イルエチル）  
５ ー４－オキソー１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－３５）、  
６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－メチル－４－オキソー１，４－ジヒドロ  
キノリン－３－カルボン酸（実施例１－３６）、  
６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－エチル－４－オキソー１，４－ジヒドロ  
キノリン－３－カルボン酸（実施例１－３７）、  
１０ ６－（２，３－ジクロロベンジル）－４－オキソー１－プロピル－１，４－ジヒド  
ロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－３８）、  
１－ブチル－６－（２，３－ジクロロベンジル）－４－オキソー１，４－ジヒドロ  
キノリン－３－カルボン酸（実施例１－３９）、  
１－シクロペンチルメチル－６－（２，３－ジクロロベンジル）－４－オキソー１，  
１５ ４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－４０）、  
６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－（２－メタンスルホニルエチル）－４－  
オキソー１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－４１）、  
１－シクロヘキシルメチル－６－（２，３－ジクロロベンジル）－４－オキソー１，  
４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－４２）、  
２０ ６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－（２－ヒドロキシ－２－フェニルエチ  
ル）－４－オキソー１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－４  
３）、  
６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－（２－フルオロエチル）－４－オキソ  
ー１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－４４）、  
２５ ６－（２，３－ジクロロベンジル）－４－オキソー１－（２－ピリジン－２－イル  
エチル）－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－４５）、  
１－（２－アミノエチル）－６－（２，３－ジクロロベンジル）－４－オキソー１，  
４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－４６）、  
６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピ

- ル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 1 - 47)、
- 1 - (2 - アセチルアミノエチル) - 6 - (2, 3 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 1 - 48)、
- 5 6 - (2, 3 - ジクロロベンジル) - 1 - (2 - エトキシカルボニルアミノエチル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 1 - 49)、
- 6 - (2, 3 - ジフルオロベンジル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 1 - 50)、
- 10 6 - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 1 - 51)、
- 6 - (2 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 1 - フェネチル - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 1 - 65)、
- 6 - (2 - クロロ - 3 - フルオロベンジル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 1 - 66)、
- 15 6 - (2, 3 - ジクロロベンジル) - 1 - メチルスルファニルメチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 1 - 68)、
- 6 - (2, 3 - ジクロロベンジル) - 1 - メタンサルホニルメチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 1 - 69)、
- 20 1 - tert - ブチルスルファモイルメチル - 6 - (2, 3 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 1 - 70)、
- 6 - (2, 3 - ジクロロベンジル) - 1 - メチルスルファモイルメチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 1 - 71)、
- 6 - (2, 3 - ジクロロベンジル) - 1 - ジメチルスルファモイルメチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 1 - 72)、
- 25 6 - (2 - クロロ - 3, 6 - ジフルオロベンジル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 1 - 73)、
- 6 - (2, 3 - ジクロロベンジル) - 1 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 4

- ル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 1 - 100)、
- 6 - (2, 3 - ジクロロベンジル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 7 - メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 1 - 100)
- 5 1)、
- 1 - シクロプロピル - 6 - (2, 3 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 1 - 102)、
- 1 - アミノ - 6 - (2, 3 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 2 - 1)、
- 10 6 - (2, 3 - ジクロロベンジル) - 1 - メトキシカルボニルアミノ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 2 - 2)、
- 1 - アセチルアミノ - 6 - (2, 3 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 2 - 3)、
- 6 - (2, 3 - ジクロロベンジル) - 1 - メタンスルホニルアミノ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 2 - 4)、
- 15 6 - (2, 3 - ジクロロベンジル) - 1 - (N - メタンスルホニル - N - メチルアミノ) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 2 - 5)、
- 6 - (2, 3 - ジクロロベンジル) - 1 - ジメチルアミノ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 2 - 6)、
- 20 6 - (2, 3 - ジクロロベンジル) - 1 - メチルアミノ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 2 - 7)、
- 6 - (2, 3 - ジクロロベンジル) - 1 - エチルアミノ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 2 - 8)、
- 25 6 - (2, 3 - ジクロロベンジル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 3 - 1)、
- 6 - (3 - クロロ - 2 - メチルベンジル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 3 - 2)、
- 6 - (3 - クロロ - 2 - メトキシベンジル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4



- ーオキソー1, 4ージヒドロキノリンー3ーカルボン酸 (実施例3ー3)、
- 6ー(3ークロロー2ーフルオロベンジル)ー1ー(2ーヒドロキシエチル)ー7ーメトキシー4ーオキソー1, 4ージヒドロキノリンー3ーカルボン酸 (実施例3ー4)、
- 5 6ー(2, 3ージクロロベンジル)ー5ーヒドロキシー1ー(2ーヒドロキシエチル)ー4ーオキソー1, 4ージヒドロキノリンー3ーカルボン酸 (実施例3ー5)、
- 6ー(2, 3ージクロロベンジル)ー7ーヒドロキシー1ー(2ーヒドロキシエチル)ー4ーオキソー1, 4ージヒドロキノリンー3ーカルボン酸 (実施例3ー6)、
- 1ー(2ーヒドロキシエチル)ー6ー(2ーメチルアミノベンジル)ー4ーオキソー1, 4ージヒドロキノリンー3ーカルボン酸 (実施例3ー7)、
- 10 6ー(2ージメチルアミノベンジル)ー1ー(2ーヒドロキシエチル)ー4ーオキソー1, 4ージヒドロキノリンー3ーカルボン酸 (実施例3ー8)、
- 6ー(2, 3ージクロロベンジル)ー4ーオキソー1ーフェニルー1, 4ージヒドロキノリンー3ーカルボン酸 (実施例3ー9)、
- 15 6ー(2, 3ージクロロベンジル)ー1ー[2ーヒドロキシー1ー(ヒドロキシメチル)エチル]ー4ーオキソー1, 4ージヒドロキノリンー3ーカルボン酸 (実施例3ー10)、
- 1ーシクロブチルー6ー(2, 3ージクロロベンジル)ー4ーオキソー1, 4ージヒドロキノリンー3ーカルボン酸 (実施例3ー12)、
- 20 1ーシクロペンチルー6ー(2, 3ージクロロベンジル)ー4ーオキソー1, 4ージヒドロキノリンー3ーカルボン酸 (実施例3ー13)、
- 6ー(2, 3ージクロロベンジル)ー1ー(2ーヒドロキシエチル)ー8ーメトキシー4ーオキソー1, 4ージヒドロキノリンー3ーカルボン酸 (実施例3ー14)、
- 6ー(2ージメチルスルファモイルベンジル)ー1ー(2ーヒドロキシエチル)ー4ーオキソー1, 4ージヒドロキノリンー3ーカルボン酸 (実施例3ー16)、
- 25 6ー(3ークロロー2, 4ージフルオロベンジル)ー1ー(2ーヒドロキシエチル)ー4ーオキソー1, 4ージヒドロキノリンー3ーカルボン酸 (実施例3ー17)、
- 6ー(2ーカルボキシベンジル)ー1ー(2ーヒドロキシエチル)ー4ーオキソー

- 1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-18)、  
1-(2-ヒドロキシエチル)-6-(2-メチルスルファモイルベンジル)-4-  
-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-19)、  
6-(2, 3-ジクロロベンジル)-7-エトキシ-1-(2-ヒドロキシエチ  
5 ル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-2  
0)、  
7-クロロ-6-(2, 3-ジクロロベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)  
-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-21)、  
6-(2, 3-ジクロロベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ  
10 -7-トリフルオロメチル-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例  
3-22)、  
(S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-(2-ヒドロキシ-1-  
-メチルエチル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実  
施例 3-23)、  
15 (R)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-(2-ヒドロキシ-1-  
-メチルエチル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実  
施例 3-24)、  
6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-  
-オキソ-8-トリフルオロメチル-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸  
20 (実施例 3-25)、  
6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-[2-ヒドロキシ-1-(ヒド  
ロキシメチル)エチル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン  
酸 (実施例 3-26)、  
7-シアノ-6-(2, 3-ジクロロベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)  
25 -4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-27)、  
6-(2-エチルメチルアミノベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-  
-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-28)、  
6-[2-(N-メチル-N-プロピルアミノ)ベンジル]-1-(2-ヒドロキ  
シエチル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3

— 29) 、

6 — [ 2 — ( N — ベンジル — N — メチルアミノ ) ベンジル ] — 1 — ( 2 — ヒドロキシエチル ) — 4 — オキソ — 1, 4 — ジヒドロキノリン — 3 — カルボン酸 ( 実施例 3 — 30 ) 、

5 6 — [ 2 — ( N — メタンスルホニル — N — メチルアミノ ) ベンジル ] — 1 — ( 2 — ヒドロキシエチル ) — 4 — オキソ — 1, 4 — ジヒドロキノリン — 3 — カルボン酸 ( 実施例 3 — 31 ) 、

6 — [ 2 — ( N — イソプロピル — N — メチルアミノ ) ベンジル ] — 1 — ( 2 — ヒドロキシエチル ) — 4 — オキソ — 1, 4 — ジヒドロキノリン — 3 — カルボン酸 ( 実施例 3 — 32 ) 、

1 — tert — ブチル — 6 — ( 3 — クロロ — 2 — フルオロベンジル ) — 4 — オキソ — 1, 4 — ジヒドロキノリン — 3 — カルボン酸 ( 実施例 3 — 33 ) 、

6 — ( 3 — クロロ — 2 — フルオロベンジル ) — 1 — ( 2 — ヒドロキシエチル ) — 8 — メトキシ — 4 — オキソ — 1, 4 — ジヒドロキノリン — 3 — カルボン酸 ( 実施例 3 — 34 ) 、

8 — アミノ — 6 — ( 3 — クロロ — 2 — フルオロベンジル ) — 1 — ( 2 — ヒドロキシエチル ) — 4 — オキソ — 1, 4 — ジヒドロキノリン — 3 — カルボン酸 ( 実施例 3 — 35 ) 、

7 — カルボキシ — 6 — ( 2, 3 — ジクロロベンジル ) — 1 — ( 2 — ヒドロキシエチル ) — 4 — オキソ — 1, 4 — ジヒドロキノリン — 3 — カルボン酸 ( 実施例 3 — 36 ) 、

6 — ( 3 — クロロ — 2, 6 — ジフルオロベンジル ) — 1 — ( 2 — ヒドロキシエチル ) — 8 — メトキシ — 4 — オキソ — 1, 4 — ジヒドロキノリン — 3 — カルボン酸 ( 実施例 3 — 37 ) 、

6 — ( 3 — クロロ — 2 — フルオロベンジル ) — 8 — ジメチルアミノ — 1 — ( 2 — ヒドロキシエチル ) — 4 — オキソ — 1, 4 — ジヒドロキノリン — 3 — カルボン酸 ( 実施例 3 — 38 ) 、

8 — アセチルアミノ — 6 — ( 3 — クロロ — 2 — フルオロベンジル ) — 1 — ( 2 — ヒドロキシエチル ) — 4 — オキソ — 1, 4 — ジヒドロキノリン — 3 — カルボン酸 ( 実

施例 3-39)、

5-シアノ-6-(2,3-ジクロロベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例 3-40)、

6-[2-(N-アセチル-N-メチルアミノ)ベンジル]-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例 3-41)、

6-(2-ジエチルアミノベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例 3-42)、

6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例 3-43)、

6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-7-エトキシ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例 3-44)、

6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-7,8-ジメトキシ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例 3-45)、

6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-8-エトキシ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例 3-47)、

6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-8-メチルアミノ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例 3-48)、

6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-7-プロピルオキシ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例 3-49)、

6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-7-(ジメチルアミノメチレンアミノ)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例 3-50)、

6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 7  
- メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 メチルエ  
ステル (実施例 3-51)、

6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 4  
5 - オキソ - 8 - フェノキシ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例  
3-52)、

6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 7  
- イソプロピルオキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸  
(実施例 3-53)、

10 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 4  
- オキソ - 8 - プロピルアミノ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実  
施例 3-54)、

6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 8 - エチルアミノ - 1 - (2-ヒド  
ロキシエチル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施  
15 例 3-55)、

(S) - 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1 - (2-ヒドロキシ - 1  
- メチルエチル) - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 -  
カルボン酸 (実施例 3-56)、

(S) - 6 - (3-クロロ-2, 6-ジフルオロベンジル) - 1 - (2-ヒドロキ  
20 シ - 1 - メチルエチル) - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン -  
3 - カルボン酸 (実施例 3-57)、

6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 4  
- オキソ - 8 - プロピルオキシ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実  
施例 3-58)、

25 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 8  
- イソプロピルオキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸  
(実施例 3-59)、

(S) - 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1 - [1 - (ヒドロキシメ  
チル) プロピル] - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実

施例 3-60)、

(S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-7-エトキシ-1-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-61)、

5 6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-7-ジメチルアミノ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-62)、

6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-7-シクロヘキシルメトキシ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-63)、

6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-8-ジエチルアミノ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-64)、

15 6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-7-メチルアミノ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-65)、

6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-7-ピロリジン-1-イル-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-66)、

20 (S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-8-エトキシ-1-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-67)、

(S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-7-エトキシ-1-[1-(ヒドロキシメチル)プロピル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-68)、

25 6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-8-シクロヘキシルメトキシ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-69)、

(S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-(1-ヒドロキシメチ

ル-2-メチルプロピル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-70)、

(S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-(1-ヒドロキシメチル-3-メチルブチル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-71)、

(S)-6-(3-クロロ-2, 6-ジフルオロベンジル)-1-[1-(ヒドロキシメチル)プロピル]-7-イソプロピルオキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-72)、

(S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-[1-(ヒドロキシメチル)プロピル]-7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-73)、

(S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-7-イソプロピル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-74)、

(S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-[2, 2-ジメチル-1-(ヒドロキシメチル)プロピル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-75)、

6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-7-(2-ヒドロキシエチルオキシ)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-76)、

6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-7-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-77)、

6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-8-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-78)、

(S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-[1-(ヒドロキシメチル)プロピル]-8-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-79)、

(S) - 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 8-ジメチルアミノ-1-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-80)、

5 (S) - 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1 - (2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-81)、

(S) - 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1 - [1-(ヒドロキシメチル)ブチル] - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-82)、

10 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1 - ((1S, 2S) - 1-ヒドロキシメチル-2-メチルブチル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-83)、

(S) - 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1 - (2-ヒドロキシ-1-メチルエチル) - 7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-84)、

15 (S) - 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1 - (1-ベンジル-2-ヒドロキシエチル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 3-85)、

6 - (2-クロロ-5-メタンスルホニルベンジル) - 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-1)、

20 6 - (2-エチルベンジル) - 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-4)、

6 - (2-クロロ-5-メチルベンジル) - 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-5)、

25 6 - (2-クロロ-5-フルオロベンジル) - 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-6)、

6 - (5-ブロモ-2-クロロベンジル) - 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-7)、

6 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 7-フルオロ-1 - (2-ヒドロキシエチル)



- ル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-9)、  
6-(2-クロロ-5-ヒドロキシベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-  
4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-11)、  
6-(2, 3-ジクロロベンジル)-5-フルオロ-1-(2-ヒドロキシエチ  
5 ル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-1  
2)、  
6-(2-エトキシベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-1,  
4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-13)、  
6-(2-ヒドロキシベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-  
10 1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-14)、  
6-(2, 3-ジクロロベンジル)-7-メチル-1-(2-ヒドロキシエチル)  
-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-15)、  
(S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-(2-ヒドロキシ-1  
-メチルエチル)-8-イソプロピルオキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノ  
15 リン-3-カルボン酸 (実施例 4-16)、  
(S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-[1-(ヒドロキシメ  
チル) プロピル]-8-イソプロピルオキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノ  
リン-3-カルボン酸 (実施例 4-17)、  
(S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-(1-シクロヘキシル  
20 -2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボ  
ン酸 (実施例 4-18)、  
(S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-(1-ヒドロキシメチ  
ル-2-メチルプロピル)-7-イソプロピルオキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒ  
ドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-19)、  
25 (S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-[2, 2-ジメチル-  
1-(ヒドロキシメチル) プロピル]-7-イソプロピルオキシ-4-オキソ-1,  
4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例 4-20)、  
(S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-8-エトキシ-1-[1-  
(ヒドロキシメチル) プロピル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-

カルボン酸（実施例 4-21）、

(S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-[2-シクロヘキシル-1-(ヒドロキシメチル)エチル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例 4-22）、

5 (S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-(1-ヒドロキシメチル-3-メチルブチル)-7-イソプロピルオキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例 4-23）、

(S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-(1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-8-イソプロピルオキシ-4-オキソ-1,4-ジヒ

10 ドロキノリン-3-カルボン酸（実施例 4-24）、

(S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-(1-ヒドロキシメチル-3-メチルブチル)-8-イソプロピルオキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例 4-25）、

(S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-[2,2-ジメチル-1-(ヒドロキシメチル)プロピル]-8-イソプロピルオキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例 4-26）、

6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-((1S,2S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルブチル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例 4-27）、

20 6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-7-エトキシ-1-((1S,2S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルブチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例 4-28）、

(S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-[1-(ヒドロキシメチル)プロピル]-7-メチルスルファニル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例 4-29）、

25 (S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-7-エトキシ-1-(1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例 4-30）、

(S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-7-エトキシ-1-[2,

2-ジメチルー1-(ヒドロキシメチル)プロピル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例4-31)、

(S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-(1-ヒドロキシメチルー2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリ

5 ン-3-カルボン酸 (実施例4-32)、

(S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-[2, 2-ジメチルー1-(ヒドロキシメチル)プロピル]-7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例4-33)、

(S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-[2, 2-ジメチルー  
10 1-(ヒドロキシメチル)プロピル]-8-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例4-34)、

(S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-[1-(ヒドロキシメチル)ブチル]-7-イソプロピルオキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例4-35)、

15 (S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-7-エトキシ-1-[1-(ヒドロキシメチル)ブチル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例4-36)、

(S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-8-エトキシ-1-[2, 2-ジメチルー1-(ヒドロキシメチル)プロピル]-4-オキソ-1, 4-ジヒ  
20 ドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例4-37)、

(S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-[1-(ヒドロキシメチル)ブチル]-7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例4-38)、

6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-((1S, 2S)-1-ヒド  
25 ロキシメチルー2-メチルブチル)-7-イソプロピルオキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例4-39)、

(S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-(1-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル)-7-イソプロピルオキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例4-40)、

(S) - 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1 - (1-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル) - 8 - エトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 4 - 4 1) 、

5 (S) - 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1 - (1-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル) - 7 - メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 4 - 4 2) 、

(S) - 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1 - (1-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル) - 7 - エトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 4 - 4 3) 、

10 (S) - 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1 - (1-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル) - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 4 - 4 4) 、

(S) - 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 8 - エトキシ - 1 - (1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 4 - 4 5) 、

(S) - 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1 - (1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル) - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 4 - 4 6) 、

20 (S) - 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1 - [1 - (ヒドロキシメチル) ブチル] - 8 - イソプロピルオキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 4 - 4 7) 、

(S) - 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 8 - エトキシ - 1 - [1 - (ヒドロキシメチル) ブチル] - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 4 - 4 8) 、

25 (S) - 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1 - [1 - (ヒドロキシメチル) ブチル] - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (実施例 4 - 4 9) 、

(S) - 6 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1 - (1-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル) - 8 - イソプロピルオキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒ

ドロキノリン-3-カルボン酸（実施例4-50）、および

(S)-6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-[2,2-ジメチル-1-(ヒドロキシメチル)プロピル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（実施例4-52）からなる群から選択される請求項5記載の4-

5 オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

23. 請求項5乃至22のいずれかに記載の4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩と製薬上許容される担体を含有してなる医薬組成物。

24. 請求項1乃至22のいずれかに記載の4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなるインテグラーゼ阻害剤。

10 25. 請求項5乃至22のいずれかに記載の4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなる抗ウイルス剤。

26. 請求項5乃至22のいずれかに記載の4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなる抗HIV剤。

15 27. 請求項1乃至22のいずれかに記載の4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩、及び、他の一種類以上の抗HIV活性物質を有効成分として含有してなる抗HIV組成物。

28. 他の抗HIV剤との多剤併用療法のための、請求項1乃至22のいずれかに記載の4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなる抗HIV剤。

20 29. 抗HIV剤を製造するための請求項5乃至22のいずれかに記載の4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩の使用。

30. インテグラーゼ阻害剤を製造するための請求項5乃至22のいずれかに記載の4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩の使用。

25 31. 抗ウイルス剤を製造するための請求項5乃至22のいずれかに記載の4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩の使用。

32. 請求項5乃至22のいずれかに記載の4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩の有効量を哺乳動物に投与することを含む、HIV感染症の予防又は治療方法。

33. 該哺乳動物に他の一種類以上の抗HIV活性物質を投与することをさらに含

む、請求項 3 2 記載の H I V 感染症の予防又は治療方法。

3 4. 請求項 5 乃至 2 2 のいずれかに記載の 4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩の有効量を哺乳動物に投与することを含む、インテグラーゼの阻害方法。

5 3 5. 請求項 5 乃至 2 2 のいずれかに記載の 4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩の有効量を哺乳動物に投与することを含む、ウイルス感染症の予防又は治療方法。

3 6. 請求項 5 乃至 2 2 のいずれかに記載の 4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩、及び製薬上許容される担体を含有する抗 H I V 組成物。

10 3 7. 請求項 5 乃至 2 2 のいずれかに記載の 4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩、及び製薬上許容される担体を含有するインテグラーゼ阻害用医薬組成物。

3 8. 請求項 5 乃至 2 2 のいずれかに記載の 4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩、及び製薬上許容される担体を含有する抗ウイルス組成物。

15 3 9. 請求項 3 6 記載の組成物、及び該組成物を H I V 感染症の予防又は治療用途に使用することができる、又は使用すべきであることを記載した該組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

4 0. 請求項 3 7 記載の組成物、及び該組成物をインテグラーゼの阻害用途に使用することができる、又は使用すべきであることを記載した該組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

20 4 1. 請求項 3 8 記載の組成物、及び該組成物をウイルス感染症の予防又は治療用途に使用することができる、又は使用すべきであることを記載した該組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

## SEQUENCE LISTING

<110> Japan Tobacco Inc.

<120> 4-Oxoquinoline Compound and Use Thereof as HIV integrase inhibitor

<130> 09593

<140>

<141>

<150> JP 2002-336843

<151> 2002-11-20

<150> JP 2003-065807

<151> 2003-03-11

<150> JP 2003-139616

<151> 2003-5-16

<160> 4

<210> 1

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Donor plus strand for activity determination of HIV integrase.

<400> 1

acccttttag tcagtgtgga aaatctctag ca 32

<210> 2

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Donor minus strand for activity determination of HIV integrase.

<400> 2

actgctagag attttccaca ctgactaaaa g 31

<210> 3

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Target plus strand for activity determination of HIV integrase.

<400> 3

tgaccaaggg ctaattcact 20

<210> 4

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Target minus strand for activity determination of HIV integrase.



<400> 4

agtgaattag cccttggtca 20

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/14773

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D215/56, 401/06, 409/06, 417/06, 471/04, A61K31/47,  
31/4709, 31/5377, 31/4375, A61P31/12, 31/18, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D215/56, 401/06, 409/06, 417/06, 471/04, A61K31/47,  
31/4709, 31/5377, 31/4375, A61P31/12, 31/18, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
STN/CAS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98/45269 A1 (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE), 15 October, 1998 (15.10.98), & FR 2761687 A & EP 975597 A & JP 2001-518890 A	1-31, 36-41
A	WO 97/38999 A1 (THE GOVERNMENT OF THE UNITED STATES OF AMERICA), 23 October, 1997 (23.10.97), & CA 2250863 A & AU 2815797 A & EP 892801 A & JP 2000-508662 A & US 6187775 B1 & US 2001/9914 A1	1-31, 36-41
A	WO 02/004444 A2 (PHARMACIA & UPJOHN CO.), 17 January, 2002 (17.01.02), & US 2002/025960 A1 & US 6559145 B2 & US 2003/207880 A1	1-31, 36-41

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
22 January, 2004 (22.01.04)

Date of mailing of the international search report  
10 February, 2004 (10.02.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/14773

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/001714 A1 (MICROCIDE PHARMACEUTICALS, INC.), 13 January, 2000 (13.01.00), Compounds of RN:254883-06-2 & US 6399629 B1 & AU 9952073 A1	5-31,36-41
A	ABDUL-AHAD, P.G. et al., "Trends in dehydrogenase inhibitory potencies of some quinolones, using quantum chemical indices", Compound 11, European Journal of Medicinal Chemistry 17(4), pp.301-6 (1982)	5-31,36-41
A	YOSHIMOTO, M. et al., "Correlation Analysis of Baker's Studies on Enzyme Inhibition. 2. Chymotrypsin, Trypsin, Thymidine Phosphorylase, Uridine Phosphorylase, Thymidilate Synthetase, Cytosine Nucleoside Deaminase, Dihydrofolate Reductase, Malate, Glutamate, Lactate, and Glyceraldehyde-phosphate Dehydrogenase", table XXIV, compound 33, Journal of Medicinal Chemistry 19(1), pages 71 to 98 (1976)	5-31,36-41
A	BAKER, B.R. et al., "Irreversible Enzyme Inhibitors. 191. Hydrophobic Bonding to Some Dehydrogenases by 6- 7-, or 8-, compound 25, Journal of Medicinal Chemistry 15(3), pp.235-7 (1972)	5-31,36-41
X	US 3472859 A (Sterling Drug Inc.), 14 October, 1969 (14.10.69),	5-23,25,31, 38,41
A	& NL 6714679 A	24,26-30, 36-37,39-40
A	WO 01/098275 A2 (PHARMACIA & UPJOHN CO.), 27 December, 2001 (27.12.01), & US 2002/103220 A1 & US 6653307 B2 & EP 1292575 A2 & BR 2001011729 A & JP 2004-501138 A	1-31,36-41
A	WO 00/040563 A1 (PHARMACIA & UPJOHN CO.), 13 July, 2000 (13.07.00), & US 6248736 B1 & EP 1140851 A1 & BR 9916781 A & JP 2002-534417 A & NZ 512823 A & ZA 2001004710 A & NO 2001003379 A	1-31,36-41
A	WO 00/040561 A1 (PHARMACIA & UPJOHN CO.), 13 July, 2000 (13.07.00), & US 6248739 B1 & EP 1140850 A1 & AU 760207 A & JP 2002-534416 A & NZ 512824 A & ZA 2001004711 A & NO 2001003383 A	1-31,36-41

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/14773

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WALTON, I. et al., "In Vitro Cleavable-Complex Assay to Monitor Antimicrobial Potency of Quinolones", Antimicrobial Agents and Chemotherapy 32(7), pp.1086-9 (1988)	1-31, 36-41
A	STEFANCICH, G. et al., "Antibacterial and antifungal agents. VII. Synthesis of (1-pyrrolyl) methylquinolonecarboxylic acids", Farmaco, Edizione Scientifica 42(1), pages 3 to 16 (1987)	1-31, 36-41

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/14773

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 32 to 35

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claims 32 to 35 are relevant to methods for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP03/14773

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D215/56, 401/06, 409/06, 417/06, 471/04,  
A61K31/47, 31/4709, 31/5377, 31/4375,  
A61P31/12, 31/18, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D215/56, 401/06, 409/06, 417/06, 471/04,  
A61K31/47, 31/4709, 31/5377, 31/4375,  
A61P31/12, 31/18, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
STN/CAS

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 98/45269 A1 (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE) 1998.10.15 & FR 2761687 A & EP 975597 A & JP 2001-518890 A	1-31, 36-41
A	WO 97/38999 A1 (THE GOVERNMENT OF THE UNITED STATES OF AMERICA) 1997.10.23 & CA 2250863 A & AU 2815797 A & EP 892801 A & JP 2000-508662 A & US 6187775 B1 & US 2001/9914 A1	1-31, 36-41

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

22.01.2004

国際調査報告の発送日

10.2.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

守安 智

印

4C

8519

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 02/004444 A2 (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY) 2002.01.17 & US 2002/025960 A1 & US 6559145 B2 & US 2003/207880 A1	1-31, 36-41
A	WO 00/001714 A1 (MICROCIDE PHARMACEUTICALS, INC.) 2000.01.13 RN:254883-06-2の化合物 & US 6399629 B1 & AU 9952073 A1	5-31, 36-41
A	ABDUL-AHAD, P. G., 他, "Trends in dehydrogenase inhibitory potencies of some quinolones, using quantum chemical indices", 化合物番号 1 1 参照 European Journal of Medicinal Chemistry 17(4) pp301-6 (1982)	5-31, 36-41
A	YOSHIMOTO, M., 他, "Correlation Analysis of Baker's Studies on Enzyme Inhibition. 2. Chymotrypsin, Trypsin, Thymidine Phosphorylase, Uridine Phosphorylase, Thymidilate Synthetase, Cytosine Nucleoside Deaminase, Dihydrofolate Reductase, Malate, Glutamate, Lactate, and Glyceraldehyde- phosphate Dehydrogenase", 第XXIV表化合物番号 3 3 参照 Journal of Medicinal Chemistry 19(1) pp71-98 (1976)	5-31, 36-41
A	BAKER, B. R., 他, "Irreversible Enzyme Inhibitors. 191. Hydrophobic Bonding to Some Dehydrogenases by 6-, 7-, or 8- 化合物番号 2 5 参照 Journal of Medicinal Chemistry 15(3) pp235-7 (1972)	5-31, 36-41
X	US 3472859 A (Sterling Drug Inc.) 1969.10.14 & NL 6714679 A	5-23, 25, 31, 38, 41
A		24, 26-30, 36- 37, 39-40
A	WO 01/098275 A2 (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY) 2001.12.27 & US 2002/103220 A1 & US 6653307 B2 & EP 1292575 A2 & BR 2001011729 A & JP 2004-501138 A	1-31, 36-41
A	WO 00/040563 A1 (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY) 2000.07.13 & US 6248736 B1 & EP 1140851 A1 & BR 9916781 A & JP 2002-534417 A & NZ 512823 A & ZA 2001004710 A & NO 2001003379 A	1-31, 36-41
A	WO 00/040561 A1 (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY) 2000.07.13 & US 6248739 B1 & EP 1140850 A1 & AU 760207 A & JP 2002-534416 A & NZ 512824 A & ZA 2001004711 A & NO 2001003383 A	1-31, 36-41

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WALTON, L., 他, "In Vitro Cleavable-Complex Assay to Monitor Antimicrobial Potency of Quinolones", Antimicrobial Agents and Chemotherapy 32(7) pp1086-9 (1988)	1-31, 36-41
A	STEFANCICH, G., 他, "Antibacterial and antifungal agents. VII. Synthesis of (1-pyrryl)methylquinolonecarboxylic acids", Farmaco, Edizione Scientifica 42(1) pp3-16 (1987)	1-31, 36-41



## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 32-35 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
ヒトの治療方法に係る発明が記載されている。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

- ーオキソー1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例1-74)、  
6-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-1-スルファモイルメチル-4-オ  
キソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例1-75)、  
6-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-1-メチルスルファモイルメチル-  
5 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例1-76)、  
6-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-1-ジメチルスルファモイルメチル  
-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例1-77)、  
6-(2-クロロ-3-メチルベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-  
オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例1-79)、  
10 6-(2-ブロモベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-1,  
4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例1-80)、  
6-(2-クロロ-3-メトキシベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4  
-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例1-82)、  
1-(2-ヒドロキシエチル)-6-(2-メタンスルホニルベンジル)-4-オ  
15 キソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例1-85)、  
6-ビフェニル-2-イルメチル-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-  
1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例1-86)、  
6-(2-クロロベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-1,  
4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例1-87)、  
20 6-(2-クロロ-5-メチルスルファニルベンジル)-1-(2-ヒドロキシエ  
チル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例1-9  
2)、  
1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-6-(2-トリフルオロメチルオキ  
シベンジル)-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例1-93)、  
25 6-(2-クロロ-5-メチルベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-  
オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例1-97)、  
6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4  
-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例1-99)、  
6-(3-クロロ-2, 6-ジフルオロベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチ